

**SYNTHESE UND PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG
VON ZNS-WIRKSAMEN
TETRAHYDROPYRANEN UND -THIOPYRANEN**

MICHAEL SCHMIDT

*Diss.
München
1983*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0003

SYNTHESE UND PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG

VON

ZNS-WIRKSAMEN

TETRAHYDROPYRANEN UND -THIOPYRANEN

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Michael Schmidt
aus Spiesen-Elversberg

München 1985

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Reimann
Tag der mündlichen Prüfung:	10.7.1985
Die Dissertation wurde am	24.5.1985
der Fakultät zur Beurteilung eingereicht	

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für seine großzügige Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe danke ich Herrn Professor Eiden sehr herzlich.

Ich danke Herrn Dr. H. Lerche und Frau E. Visintainer für die Aufnahmen der Massenspektren, Frau I. Stekker für die Anfertigung der NMR-Spektren und CHN-Analysen und Frau U. Kellas für Mithilfe im Labor.

Mein besonderer Dank gilt Frau Karin Fritsch für ihre engagierte Mitarbeit im Labor und Frau Dr. H. Buchborn für die gute Zusammenarbeit bei den pharmakologischen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. M.H. Zenk und Frau Dr. B. Deus-Neumann danke ich für die Durchführung der Opiatrezeptor-Bindungsstudien.

Herrn Prof. Dr. W. Forth möchte ich für die Diskussion pharmakologischer Probleme danken.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	
ZNS-Analgetika: Entwicklung und Standpunkt heute	
1. Morphin und morphinähnliche Analgetika	1
2. Zentralwirksame, nicht opioide Analgetika; Problemstellung	5
B. <u>Chemischer Teil</u>	
3. Synthesen des Phencyclidins	9
4. Oxaanalogue Phencyclidine	13
4.1 Syntheseweg	13
4.1.1 Darstellung des 4-Pyranons <u>22</u>	14
4.1.2 Darstellung des α -Aminonitrils <u>23</u>	16
4.1.3 Darstellung des Oxaphencyclidins <u>24</u>	19
4.1.4 Derivate von <u>24</u>	20
4.1.5 Darstellung des Amins <u>49</u>	22
4.1.6 Darstellung und Reaktionen des 3-Pyranons <u>58</u>	26
4.1.7 Enantiomerentrennung von <u>(+)-61</u>	34
5. Darstellung von Thiaphencyclidinen	36
5.1 Darstellung und Reaktionen des 4-Thio- pyranons <u>68</u>	36

	Seite
5.2 Darstellung und Reaktionen des 3-Thio- pyranons <u>78</u>	39
6. Reaktionen mit 4- und 3-Piperidonen	42
7. Benzannellierte PCP-Derivate	44
8. Darstellung von 4-Amino-acetamido- 4-phenyltetrahydropyranen	49
9. 3-Oxa-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonan- verbindungen	
9.1 Synthese	53
9.2 Konformationsstudien	55
9.3 Konfiguration am 9-C-Atom	59
9.4 Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid	63
10. Oxa- und thiaanaloge Phenyl-amino- methyl-cyclohexanole	67
11. Carbo- und Heteroanaloge von 4-Phenoxypiperidinen	71
12. Synthese von Spiroverbindungen	76
12.1 Versuche zur Synthese von Spiropyrano- isochinolininen	77
12.2 Spiroverbindungen der β -Carbolinreihe	79
12.3 Spirocyclisch substituierte Hydantoine	81

		Seite
C.	<u>Pharmakologischer Teil</u>	
13.1	Phencyclidin: Synthese und Wirkung	85
13.2	Neuropharmakologie	87
13.3	Rezeptorbindungsstudien	87
13.4	Metabolismus	89
13.5	Struktur-Wirkungsbeziehungen	90
14.	Untersuchungen an heteroanalogen PCP-Derivaten	92
14.1	Auswahl der Versuchsmodelle	92
14.2	Verhaltenstest	94
14.3	Motilitätsmessung	95
14.4	Analgesietest	96
14.5	Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung	99
14.6	Beeinflussung der Barbituratnarkose	99
14.7	Amino-acetamido-tetrahydropyrane	100
14.8	Tabellarische Auflistung der Untersuchungsergebnisse	101
15.	Opiatrezeptor-Bindungstest	112
15.1	Bestimmung der Naloxonstandardkurve	112
15.2	Untersuchung der Verdrängung von ^3H -Naloxon aus der spezifischen Bindung durch die Testsubstanzen	113
15.3	IC_{50} -Werte von <u>PCP</u> , <u>62</u> , <u>90</u> und der Einfluß von Natriumchlorid auf die IC_{50} -Werte (Natriumshift)	115
15.4	Verdrängung von ^3H -Naloxon durch <u>113</u>	118
15.5	Ergebnis der Opiatrezeptorbindungsstudien	119

16.	Untersuchungen von Substanzen mit PCP-ähnlicher Struktur	
16.1	Phenyl-aminomethyl-cyclohexanole	121
16.2	Untersuchung an heteroanalogen Phenyl-aminomethylcyclohexanolen	122
16.3	Phenoxypiperidine	128
17.	Zusammenfassung	132
D.	<u>Experimenteller Teil</u>	
1.	Formelverzeichnis	139
2.	Allgemeine Angaben	145
3.	Experimentelle Angaben	
3.1	Ausgangsverbindungen, Testsubstanzen	147
3.2	Beschreibung der Reaktionen	150
3.3	Pharmakologische Methodik	206
4.	Literaturverzeichnis	214

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Unsere Bestimmung ist,
die Gegensätze richtig zu erkennen,
erstens nämlich als Gegensätze
dann aber als Pole einer Einheit

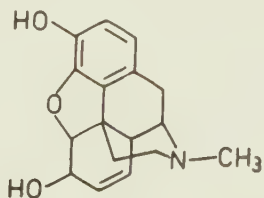
Hermann Hesse

ZNS-Analgetika: Entwicklung und Standpunkt heute

1. Morphin und morphinähnliche Analgetika

Vor 180 Jahren gelang dem Apothekergehilfen F.W. Sertürner in der Cramerschen Apotheke zu Paderborn die Isolierung des Morphins aus dem Opium¹⁾.

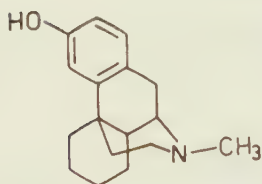
120 Jahre dauerte es dann, bis die richtige Konstitutionsformel durch Robinson und Mitarbeiter²⁾ aufgeklärt und durch Schöpf³⁾ bewiesen werden konnte.



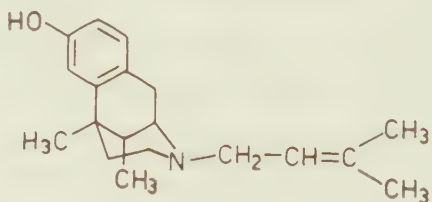
Morphin

Die Mohnpflanze, aus der das Opium gewonnen wird, war als Mittel zur Schmerzlinderung schon früh, wahrscheinlich bereits im 7. Jahrhundert v. Chr., bekannt. Der Aristoteles-schüler Theophrast soll bereits im 3. Jahrhundert v. Chr.

von der Gewinnung des Opiums durch Anritzen der unreifen Mohnkapsel berichtet haben. Von griechischen und römischen Ärzten, insbesondere von Dioskurides und Galen (1. und 2. Jh. n. Chr.) wurden Mohn- und Opiumzubereitungen in zahlreichen Varianten zur Therapie vieler Erkrankungen beschrieben. Nachdem man die Struktur des Morphins kannte, haben sich zahlreiche Arbeitsgruppen bemüht, analgetisch wirksame Teile des komplizierten Morphingerüsts herzustellen. So gelangte man beispielsweise zu den Morphinanen (z.B. Levorphanol) und Benzomorphanen (z.B. Pentazocin).

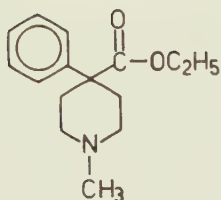


Levorphanol



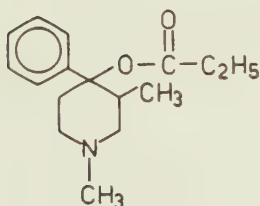
Pentazocin

Zuvor - 1937 - war von Eisleb mit dem Pethidin (1) das erste vollsynthetische Analgetikum mit morphinartiger Wirkung hergestellt worden⁴⁾ und O. Schaumann hatte sogenannte "Grundregeln für die analgiphore Gruppe" postuliert, die lange Zeit als richtungsweisend galten^{5) 6)}.

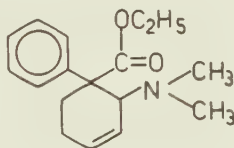


1

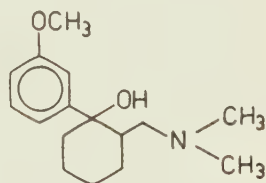
Vom Pethidin abgeleitet, hat man zahlreiche Analgetika mit ähnlich einfacher Struktur dargestellt, wie z.B. das α -Prodin (2), das Tilidin (3) oder - in neuerer Zeit - das Tramadol (4).



2

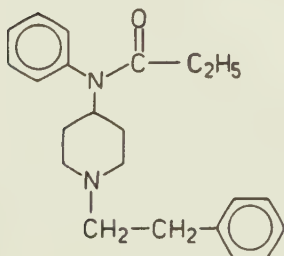


3

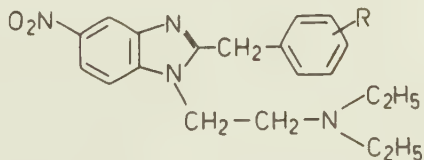


4

Im Laufe der Jahre fand man Analgetika mit morphinähnlichen Wirkungen, deren Struktur nicht zur Schaumann'schen Hypothese passen, wie z.B. Fentanyl (5) oder die Nitrobenzimidazole.



5



Nitrobenzimidazole

In neuerer Zeit hat man nachgewiesen, daß Opiatanalgetika mit spezifischen Bindungsstellen im Gehirn⁷⁻¹⁰⁾ und in peripheren Bereichen des Nervensystems¹¹⁾ existieren, und daß der Organismus von Wirbeltieren Substanzen produzieren kann, die spezifisch mit Opiatrezeptoren reagieren können.

Die ersten Substanzen dieser Art, die entdeckt wurden, waren die beiden Pentapeptide Methionin- und Leucinenkephalin, die aus dem Hypothalamus von Schweinen^{12,13)} isoliert wurden. Später entdeckte man die Endorphine, die aus Teilssequenzen des Hypophysenhormons β -Lipotrophin bestehen¹⁴⁾.

Mittlerweile sind mehrere endogene Opiate isoliert und zahlreiche Analoge synthetisiert worden¹⁵⁾; diese sind jedoch aufgrund ihres Peptidcharakters und ihres Suchtpotentials von begrenztem therapeutischem Wert. Man nimmt inzwischen an, daß dem Opiattransmittersystem über die Schmerzlinderung hinaus Funktionen bei der Verhaltensregulierung zukommen^{16,17)}. Unterschiede im individuellen Wirkprofil

der Opiatanalgetika führten zur Diskussion über eine Reihe spezieller Opiatrezeptoren. Ihre Existenz wurde inzwischen von verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen¹⁸⁻²⁰⁾ und als μ , δ , κ , -Rezeptoren bezeichnet. Eine σ -Rezeptor genannte Bindungsstruktur spielt dabei eine besondere Rolle; ihre Zugehörigkeit zu den Opiatrezeptoren wird neuerdings angezweifelt. Ein Zusammenhang mit dem Phencyclidinrezeptor wird einerseits vermutet²¹⁾, andererseits sollen nach Tam²²⁾ σ - und PCP-Rezeptor verschieden sein.

1983 wurde eine weitere Bindungsstelle (λ) vorgeschlagen, die

eine hohe Affinität zu den 4,5-Epoximorphinanen besitzen soll²³⁾.

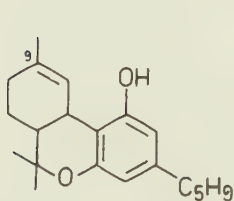
Alle bisher im Handel befindlichen Opiatanalgetika zeigen erhebliche Nebenwirkungen: Opstipation und Atemdepression und insbesondere bei längerer Einnahme physische und psychische Abhängigkeit. Trotz umfangreicher Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Opiatrezeptor-Agonisten herzustellen, bei denen diese Nebenwirkungen fehlen. Die Suche nach stark wirksamen Analgetika, die nicht auf den Opiatrezeptor einwirken, ist deshalb von großer Bedeutung.

2. Zentralwirksame, nicht opioide Analgetika; Problemstellung

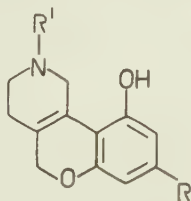
Neben den opiatrezeptoraffinen Analgetika gibt es ZNS-wirksame Substanzen, bei denen diese Eigenschaften nicht nachweisbar sind. Dazu gehören:

- Cannabinoide,
- γ -Aminobuttersäure-Derivate und - möglicherweise -
- Phencyclidin-Derivate.

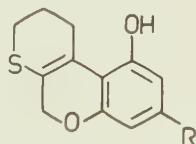
Die analgetische Wirkung des wichtigsten Haschisch-Inhaltsstoffes Δ^9 -Tetrahydro-cannabinol (Δ^9 -THC) ist



Δ^9 - THC



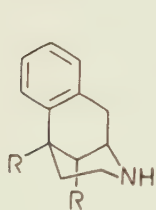
Aza-



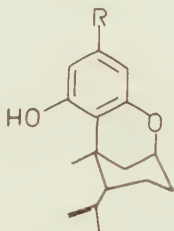
Thia-Derivate

durch Synthese von Derivaten und Analogen erheblich verbessert worden²⁴⁾; vor allem Aza- und Thia-Derivate können die schmerzlindernden Eigenschaften des Morphins erreichen oder sogar übertreffen.

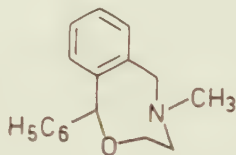
Bemerkenswert ist, daß auch die sog. Isocannabinoid, die bei Cannabinoid-Synthesen entstehen und auch in Pflanzen zu finden sind^{25a,b)}, starke analgetische Eigenschaften zeigen können. Hier handelt es sich um Oxaanalogue des Benzomorphans.



Benzomorphan



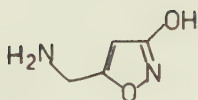
Isocannabinoid



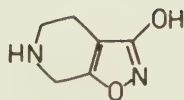
Nefopam

Seit einigen Jahren ist ein stark wirksames Analgetikum im Handel, das nicht opiatrezeptoraffin ist - das Nefopam. Ein Zusammenhang mit den Benzomorphanen - 2,6-Methano-benzazocinen - und den Isocannabinoiden ist konstruierbar: das Nefopam kann als ein Oxa-nor-benzomorphan angesehen werden oder als Oxa-benzazocin.

Neuere analgetisch wirksame γ -Aminobuttersäure-Agonisten sind, vom Fliegenpilzinhaltsstoff Muscimol ausgehend, entwickelt worden; von besonderem Interesse sind dabei die Pyridoisoxazole, z.B. Thip²⁶⁾.

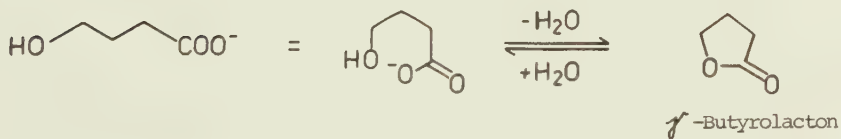
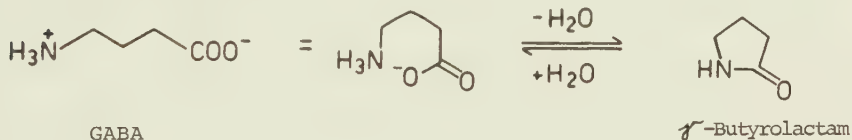


Muscimol

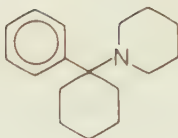


Thip

Bei der γ -Aminobuttersäure (GABA) selbst ist das γ -Butyrolactam, das leicht aus der offenkettigen Form durch Wasserabspaltung entstehen kann, die aktivere Komponente. Stärkere Hemmwirkung auf das Neurotransmittersystem hat die oxanalogue Verbindung, das γ -Butyrolacton, das als Metabolit im Organismus gebildet wird, und das auch qualitative Wirkungsunterschiede zur GABA zeigt^{26a)}.



Schließlich ist, trotz der Nebenwirkungen, das Phencyclidin (6) als Modellsubstanz von Interesse, da es schon in niedriger Konzentration analgetisch wirkt, weil es sich hier um ein relativ einfaches, gut synthetisierbares Molekül handelt und weil sich der Phencyclidin-Rezeptor offensichtlich von den Opiatrezeptoren unterscheidet.



Phencyclidin

6

Die angeführten Beispiele zeigen, daß der Austausch von Kohlenstoff durch Sauerstoff oder Schwefel bei bekannten ZNS-Wirkstoffen zur Verringerung oder Änderung von Nebenwirkungen unter Beibehaltung oder Steigerung der analgetischen Aktivität führen kann.

Meine Aufgabe war es, Heteroanaloge von ZNS-Analgetika darzustellen und ihre Wirkungen auf das Zentralnervensystem im Tierversuch zu prüfen. Vorzugsweise sollten Oxa- und Thiaanaloge untersucht werden, da sich diese Heteroanaloge in ihren Eigenschaften (z.B. Bindungswinkel und -längen, Dipolmoment, Löslichkeit, Metabolisierung) von den Modellsubstanzen soweit unterscheiden sollten, daß die pharmakologischen Wirkungen modifiziert aber nicht aufgehoben oder grundsätzlich verändert würden.

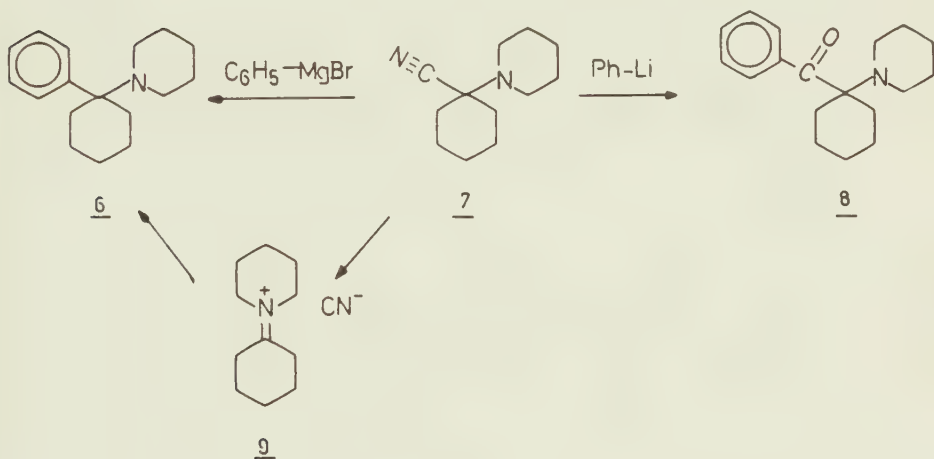
Als Modellsubstanzen wurden Phencyclidin (6) und andere Analgetika mit ähnlicher, relativ einfacher Struktur ausgewählt.

CHEMISCHER THEIL

3.1. Synthesen des Phencyclidins

Die Brylants'-Reaktion

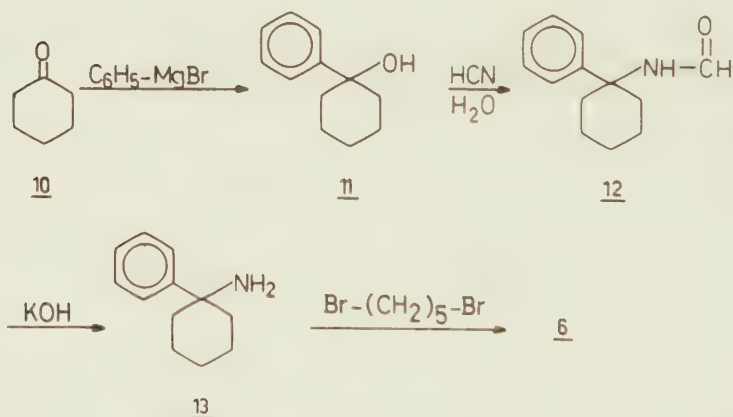
Phencyclidin 6 läßt sich nach verschiedenen Methoden darstellen. Brylants hat erstmals die Reaktion von α -Aminonitrilen mit Grignard-Reagentien beschrieben²⁷⁾. Maddox u. Mitarb. haben bei der Reaktion des Aminonitrils 7²⁸⁾ mit Phenylmagnesiumbromid 6 erhalten²⁹⁾. Eine Addition an die $C\equiv N$ -Dreifachbindung läßt sich dabei nicht beobachten.



Eine genauere Untersuchung der Synthese von 6 zeigte, daß es sich hier wahrscheinlich um einen SN_1 -Mechanismus mit dem Imminiumsalz 9 als Zwischenstufe handelt³⁰⁻³²). Mit Phenyl-Lithium hingegen entsteht aus 7 das erwartete Keton 8.

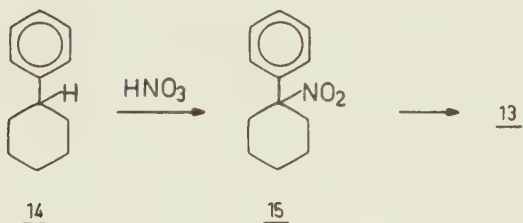
Die Ritter-Reaktion

Mit Hilfe der Ritter-Reaktion³³⁾ kann man einen Alkohol in ein primäres Amin überführen³⁴⁻³⁶⁾.



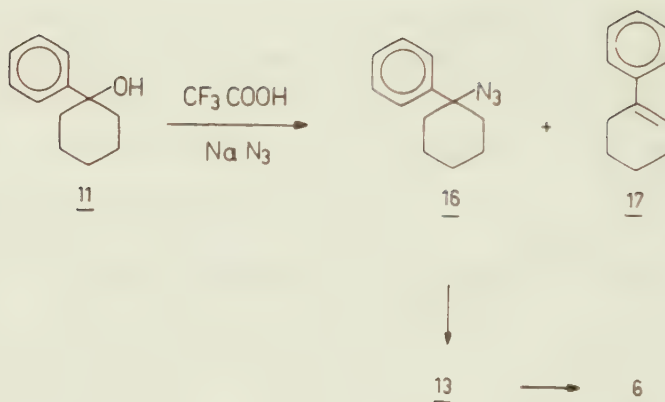
Zur Herstellung des Phencyclidins nach dieser Methode wird 1-Phenylcyclohexanol mit Blausäure zum Formamidderivat 12 umgesetzt, das dann mit Kalilauge zum Amin 13 hydrolysiert wird. Anschließend kann mit 1,5-Dibrompentan zu 6 cyclisiert werden. Die Schwierigkeit bei dieser Synthese liegt in der Hydrolyse von 12, die die Gesamtausbeute auf höchstens 10 % begrenzt. Auch Variationen dieses Verfahrens durch Riemen-schneider³⁷⁾ führten nicht zu besseren Ausbeuten.

Die Synthese von 1-Amino-1-phenylcyclohexan 13 wurde von Kursanov bereits 1907 beschrieben³⁸⁾. Danach wird 1-Phenylcyclohexan 14 zum 1-Nitroderivat 15 umgesetzt und dieses dann reduziert. Wegen der schlechten Ausbeuten ist das Verfahren zur Herstellung größerer Substanzmengen ungeeignet.



Die Azid-Reaktion

Die Überführung von Alkoholen in Azide ist von Adams und Mitarb. beschrieben worden³⁹⁾.



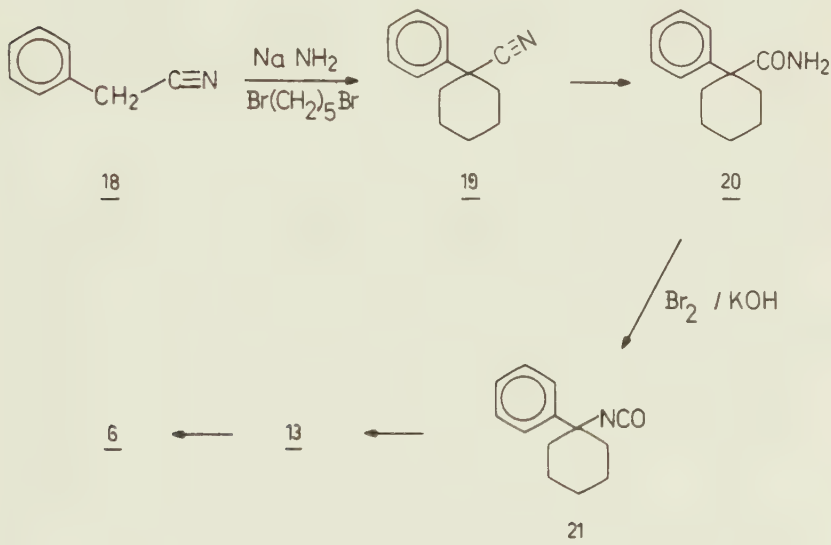
Das Azid 16 entsteht so aus 11 nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus, wobei gleichzeitig eine Eliminierungsreaktion zum Olefin 17 führt (ca. 15 %). Die Reduktion mit LiAlH_4 liefert das Amin 13 in einer Ausbeute von über 90 %. Damit kann der ausbeutenmindernde Hydrolyseschritt des Ritterverfahrens umgangen werden. Die Phencyclidinsynthese wird dann, wie beschrieben, durchgeführt⁴²⁾.

Hofmann-Abbau

Auch der Hofmann'sche Amid-Amin-Abbau läßt sich zur Synthese von Phencyclidin anwenden:

Phenylacetonitril 18 wird mit 1,5-Dibrompentan/ NaNH_2 zum

Nitril 19 cyclisiert. Verseifung zu 20 und anschließende Hypobromidumlagerung führen über 21 zu 13 und dann, wie beschrieben, zum Phencyclidin 6⁴³⁾ (Ausbeute ca. 40 %).

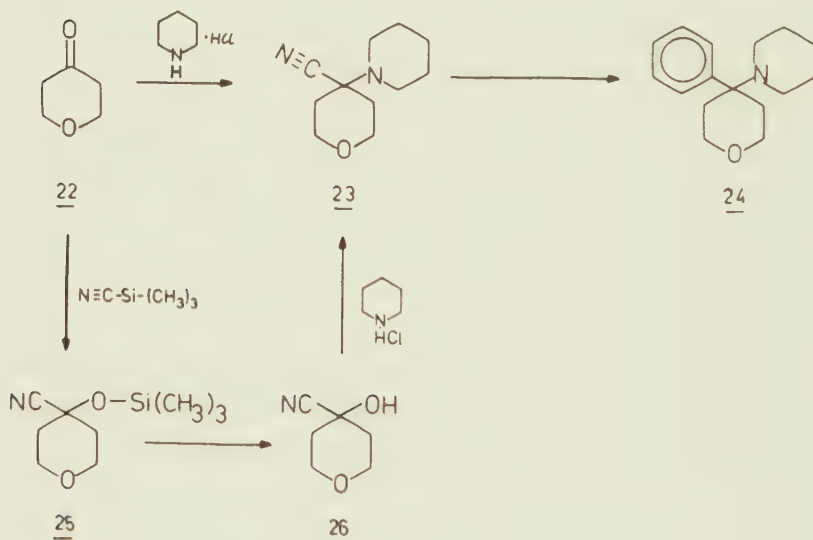


4. Oxaanalogue Phencyclidine

4.1 Syntheseweg

Zur Synthese von Oxa- und Thiaphencyclidinen schien die Brylants-Reaktion geeignet zu sein.

Dazu sollte zunächst das 4H-Tetrahydro-4-pyranon 22 mit Piperidinhydrochlorid und KCN in wäßriger Lösung zum α -Aminonitril 23 umgesetzt und dieses anschließend mit Phenylmagnesiumbromid in das 1-(4-Phenyl-tetrahydro-pyranyl)-piperidin (24) übergeführt werden. Als Variante sollte die Reaktion von 22 mit Trimethylsilylcyanid über 25 und 26 untersucht werden.

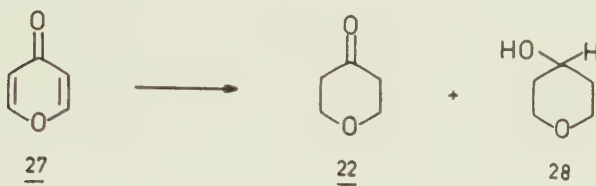


4.1.1. Darstellung von 4H-Tetrahydro-4-pyranon 22

Verschiedene Methoden zur Herstellung von 22 sind beschrieben:

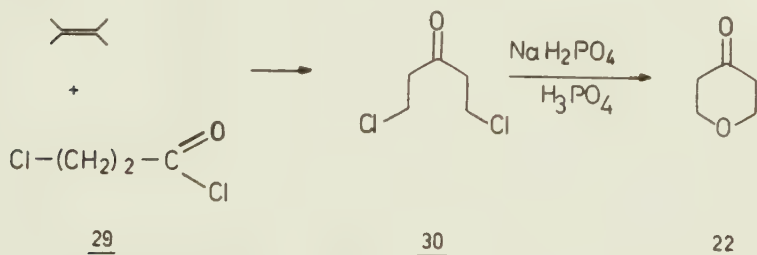
Bei der katalytischen Hydrierung des 4-Pyranons 27 entsteht

neben 22 auch das Tetrahydro-4-pyranol 28⁴⁴⁻⁴⁶). Die Darstellung von 27 (aus Chelidonsäure) setzt dem Verfahren Grenzen.



Durch Oxidation mit Chrom-VI-Verbindungen läßt sich 28 in das Keton 22 überführen⁴⁷⁾.

Owens und Reese beschrieben 1970⁴⁸⁾ und 1975⁴⁹⁾ eine Synthese, die die Herstellung von 22 in größerem Maßstab erlaubte. Dabei wird 3-Chlorpropionsäure mit Ethen/ AlCl_3 umgesetzt und das entstandene 1,5-Dichlorpentanon 30⁵⁰⁾ mit Phosphorsäure/ NaH_2PO_4 hydrolisiert.

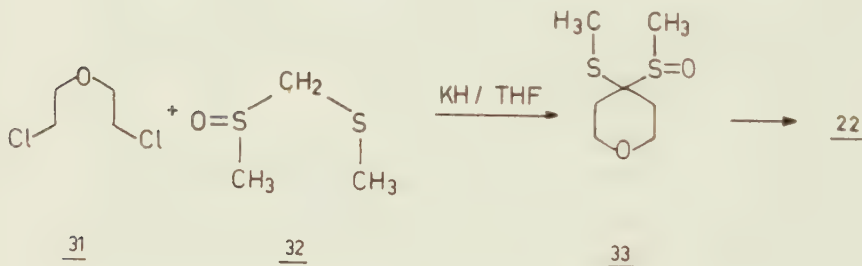


Ich fand, daß die von Owens und Reese angegebene Vorschrift zur Synthese von 30 - nach Verlängerung der Reaktionszeit und bei Begasung mit N_2 - zu brauchbaren Ausbeuten führte.

Problematisch war die Extraktion des Produkts nach Hydrolyse von 30 zu 22 (siehe experimenteller Teil).

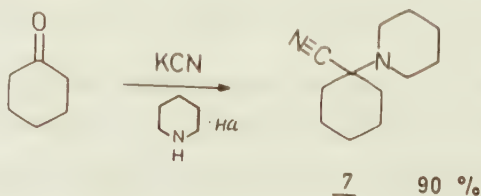
Ich erhielt 22 in Ausbeuten von 45-51 %.

Ogura und Mitarb. haben kürzlich (1984) ein weiteres Verfahren zur Synthese von 22 beschrieben⁵¹⁾, wonach 1,5-Di-Chlordiäthylether 31 mit Methyl-methylthiomethyl-sulfoxid 32 zu 33 umgesetzt und anschließend mit Schwefelsäure hydrolysiert wird. 22 soll dabei in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden.

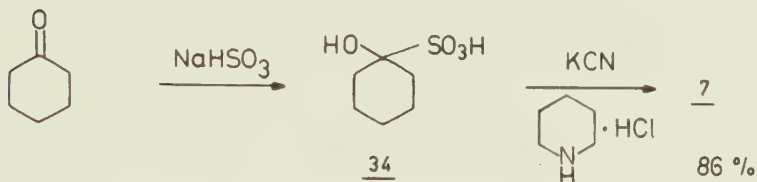


4.1.2. Synthese von 4-Piperidino-tetrahydro-4H-pyran-4-carbonitril 23

1-Piperidino-cyclohexanon 7 wurde von Kötzt und Merkel aus Cyclohexanon und Piperidin-hydrochlorid sowie KCN dargestellt²⁸⁾.



Maddox und Mitarb.²⁹⁾ erhielten 7 in 86 proz. Ausbeute aus dem Bisulfitadditionsprodukt 34, das ohne Isolierung zum Carbonitril 7 umgesetzt wurde.



Das Tetrahydro-4-pyranon 22 ließ sich in 93 % Ausbeute mit Piperidin-hydrochlorid und Kaliumcyanid in wäßriger Lösung zum Aminonitril 23 umsetzen (siehe S. 14). Das Verfahren eignete sich auch zur Synthese weiterer α -Aminonitrile.

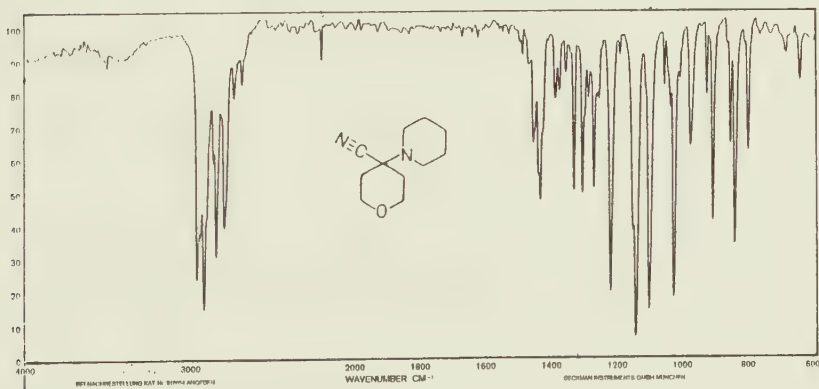


Abb. 1: IR-Spektrum von 23 (KBr)

Im IR-Spektrum von 23 ist die $C\equiv N$ -Bande bei 2220 cm^{-1} charakteristisch. Eine Bande bei 1718 cm^{-1} ($C=O$ -Schwingungen der Ausgangsverbindung) fehlt.

Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Signalmuster der Pyranringprotonen komplexer als beim Keton 22: Die $O\text{-CH}_2$ -Signale (2,6-C) bei 3,4-4,34 ppm und die 3-C und 5-C-Protonen bei 1,7-2,4 ppm treten nicht mehr als Triplet auf, sondern sind zu Multipletts aufgespalten worden (vgl. kleine Abb.: 22).

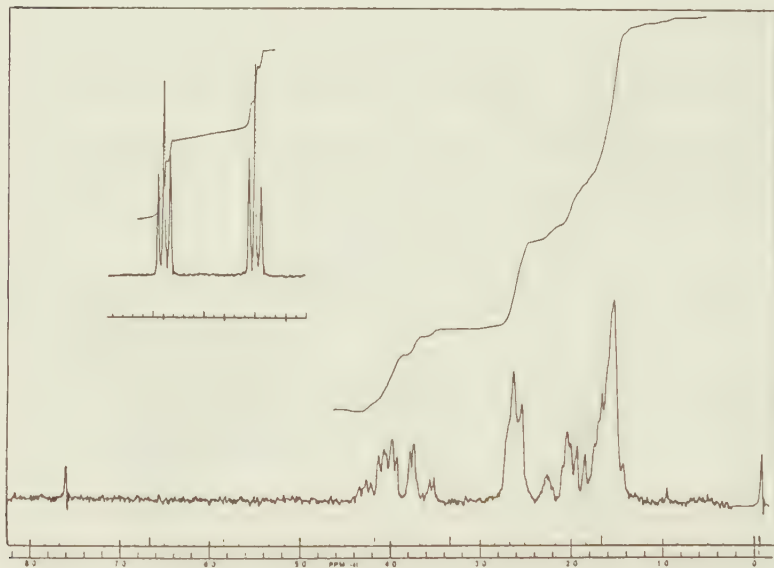


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 23 (CDCl_3)

23 konnte ich auch auf anderem Weg herstellen (siehe Reaktionsgleichung S.14):

Das 4H-Tetrahydro-4-pyranon 22 wurde dazu mit Trimethylsilylcyanid und ZnI_2 als Katalysator umgesetzt. Nach zwei Tagen war der Silylether 25 entstanden, der sich dann mit verdünnter Salzsäure zum Cyanhydrin 26 hydrolysieren ließ. Der Reaktionsverlauf konnte nach Probenentnahme durch IR-Spektren verfolgt werden: Die C=O-Bande bei 1718 cm^{-1} verschwindet und die Nitrilbande erscheint bei 2220 cm^{-1} . 26 ist weniger haltbar und spaltet leicht HCN unter Bildung des Ketons 22 ab. Durch Erhitzen von 26 mit Piperidin in Toluol erhielt ich das gewünschte Produkt 23. Auch diese Methode liefert in allen Schritten Ausbeuten von über 90 %, ist aber wegen der höheren Stufenzahl und der langen Reaktionszeit weniger geeignet. Sie kann aber im Gegensatz zur ersten Methode auch zur Umsetzung wasserunlöslicher oder weniger reaktiver Ausgangsprodukte verwendet werden.

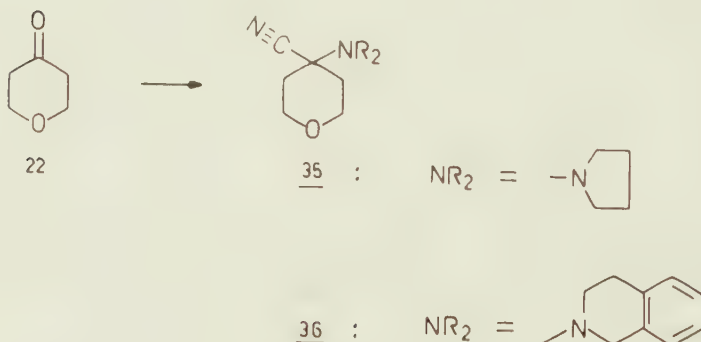
4.1.3. Synthese von 1-(4-Phenyl-tetrahydropyranyl)-piperidin 24

23 setzte ich nun zum (Phenyl-tetrahydropyranyl)-piperidin 24 um. Bei Ansätzen unter 0,02 Mol entstand oft in größerer Menge Biphenyl. Es war daher vorteilhaft, Phenylmagnesiumbromid in 0,5 molaren Ansätzen unter N_2 -Atmosphäre herzustellen, und dann davon einen 20-prozentigen Überschuß zu 23, in Ether gelöst, zutropfen zu lassen.

4.1.4. Derivate von 24

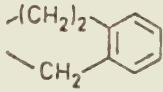
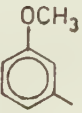
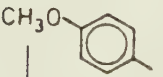
Da 24 im Tierversuch deutlich zentrale Wirkungen zeigte (Straubphänomen, Motilitätssteigerung, Analgesie u.a.; siehe pharmakologischen Teil), versuchte ich Derivate dieser Verbindung herzustellen, um so Hinweise auf Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung dieser Substanzklasse zu erhalten.

Dazu sollten die Substituenten in 4-Stellung des Pyranrings zunächst aromatischen bzw. basischen Charakter beibehalten. Die Auswahl der Substituenten erfolgte vor allem nach pharmakologischen Gesichtspunkten (siehe pharmakologischer Teil). Ich stellte die α -Aminonitrile 35 und 36 nach dem auf S. 14 angegebenen Verfahren her.



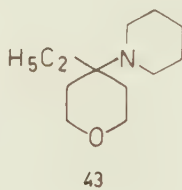
Diese ließen sich dann mit Grignard-Reagentien, wie bei der Synthese von 24 beschrieben, umsetzen:



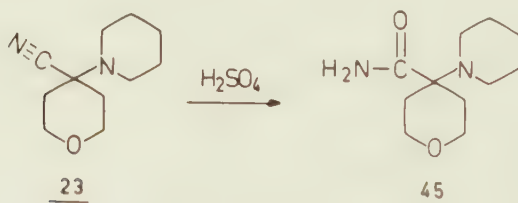
	<u>R'</u>	<u>R₂</u>	Ausbeute (%)
<u>37</u>		$(CH_2)_4$	69
<u>38</u>			66
<u>39</u>		$(CH_2)_5$	78
<u>40</u>		$(CH_2)_4$	82
<u>41</u>		$(CH_2)_5$	53
<u>42</u>		$(CH_2)_5$	48

Tab. 1: Dargestellte Oxaphencyclidinderivate

Um den Einfluß der aromatischen Substituenten auf die physiologische Wirkung der Verbindungen kennenzulernen, stellte ich nach dem angegebenen Verfahren auch das (4-Ethyl-pyranyl)-piperidin 43 her.

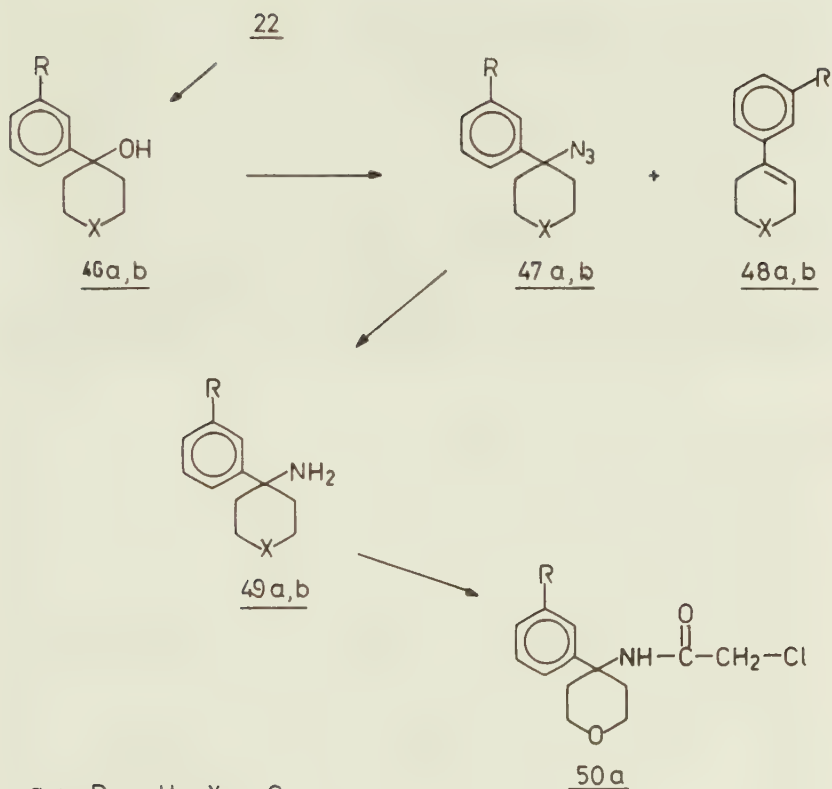


Die Verseifung des α -Aminonitrils 23 mit konz. Schwefelsäure gelang in 90 proz. Ausbeute zum Säureamid 45.



4.1.5. Darstellung von 4-Amino-4-phenyl-4H-tetrahydropyran 49a

Das 4-Amino-4-phenyl-4H-tetrahydropyran 49a versuchte ich in Anlehnung an das auf S. 12 angegebene Verfahren zur Synthese des 1-Phenyl-cyclohexylamins 13 zu gewinnen.



a : R = H , X = O

b : R = OCH₃ , X = CH₂

Zunächst stellte ich den Alkohol 46a aus 22 durch Grignard-Reaktion her^{51a)}; 46a lieferte dann mit Natriumazid und Tri-fluoroessigsäure das Azid 47a. Neben der Substitutionsreaktion erfolgte eine β -Eliminierung, unter Bildung des Olefins 48a. Auf gleichem Wege wurde 47b hergestellt.

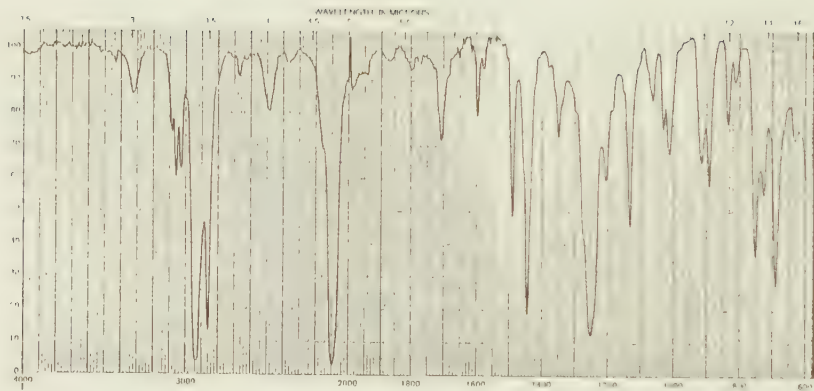


Abb. 3: IR-Spektrum von 47a (Film)

Im IR-Spektrum von 47a erkennt man eine starke Bande bei 2110 cm^{-1} , die im Spektrum von 46a aufgetauchte OH-Valenzschwingung fehlt hier.

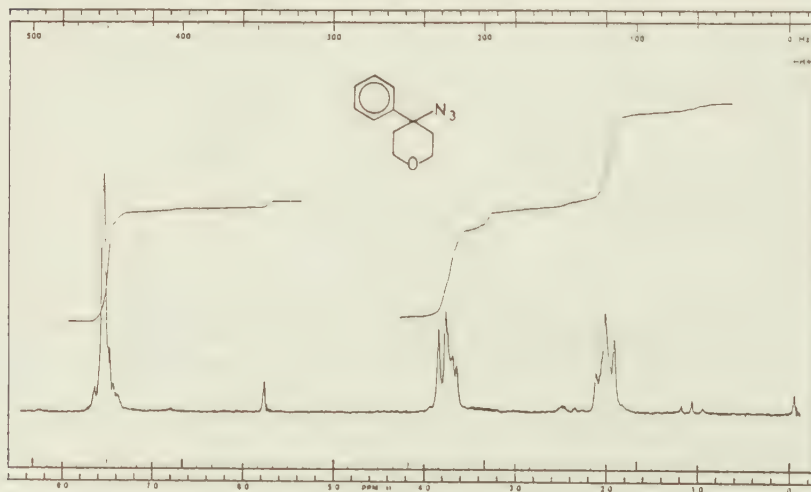


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 47a (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 47a zeigt durch das Signal bei 5,66 ppm (Olefinproton) Verunreinigung durch etwa 5 % 48a an. 47a ließ sich als Rohprodukt mit LiAlH_4 zum primären Amin 49a reduzieren.

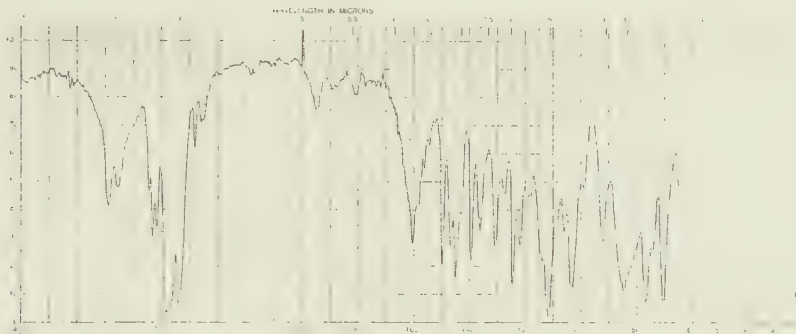


Abb. 5: IR-Spektrum von 49a (Film)

Im IR-Spektrum von 49a fehlt eine Azid-Bande, dafür sind NH -Valenzschwingungen bei 3380 cm^{-1} und 3310 cm^{-1} zu sehen.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 49a ist ein NH_2 -Signal bei 2,50 ppm zu erkennen (Singulett, verschwindet bei D_2O -Zugabe). 49b ließ sich nach der gleichen Methode herstellen. Beide Verbindungen zeigten jedoch im Tierversuch ebensowenig zentrale Wirkungen, wie das Acetylierungsprodukt 50a (S. 29).

4.1.6. Darstellung und Reaktionen des Tetrahydro-3-pyranons 58

Um den Einfluß des Pyranringes auf die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungsklasse untersuchen zu können, sollten auch in 3-Stellung-substituierte Pyranderivate hergestellt und pharmakologisch getestet werden. Verbindungen dieser Struktur mit verschiedenen Substituenten in 3-Stellung besitzen ein Chiralitätszentrum.

Als Ausgangssubstanz diene das Tetrahydro-3-pyranon 58. Über die α -Aminonitrilverbindungen 59 und 60 sollten dann - wieder mit Hilfe der Brylants'-Reaktion - die gewünschten PCP-Heteroanalogen dargestellt werden.

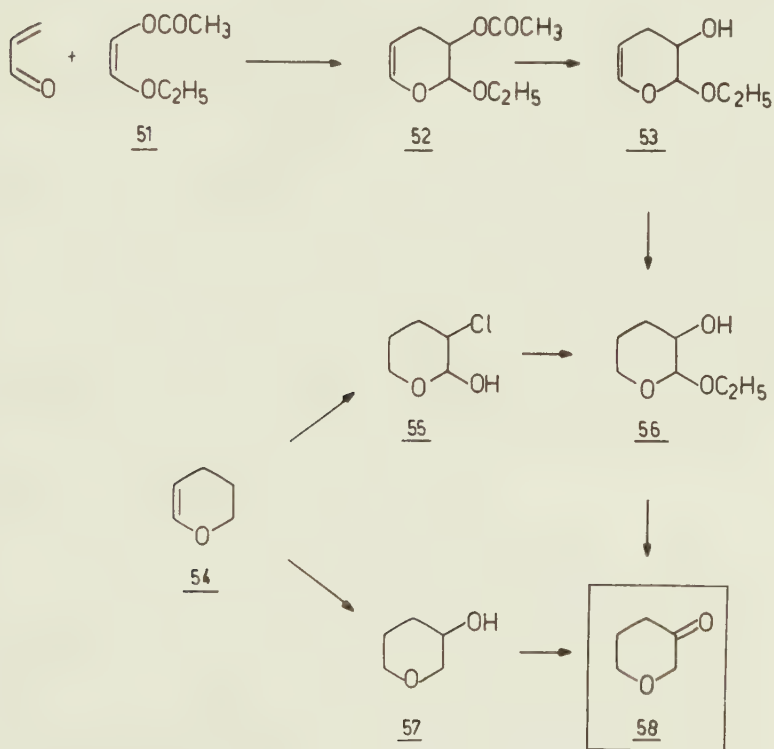
Synthese von Tetrahydro-3-pyranon 58

Das Tetrahydro-3-pyranon läßt sich nach verschiedenen Methoden gewinnen:

Nach Adler^{52a)} kann der cis-substituierte Enoläther 51 mit Acrolein zum 3-disubstituierten Dihydropyran 52 cycloaddiert werden. Nach Verseifung zum Acetal 53 wird katalytisch hydriert und das Tetrahydropyran 56 dann durch pyrolytische Ethanolabspaltung in das Tetrahydro-3-pyranon 58 übergeführt. (Gesamtausbeute 22 %, bezogen auf 51.)

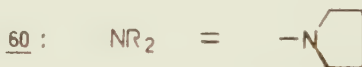
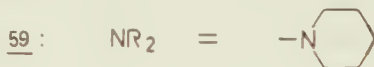
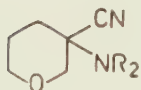
Die Synthese von 56 ist auch vom Dihydropyran 54 aus möglich^{52b)}: 54 wird durch Hypochloridaddition zu 55 umgesetzt, das dann durch Alkoholatbehandlung 56 liefert.

Eine zweistufige Synthese ist von Gore beschrieben worden⁵³⁾. Dabei wird das Dihydropyran 54 durch Hydroborierung und oxidierende Hydrolyse zum Alkohol 57 umgesetzt. Anschließend Cr-VI-Oxidation ergibt das Tetrahydropyranon 58.



Ich habe das Tetrahydro-3-pyranon 58 - des kurzen Weges wegen - nach der von Gore entwickelten Methode hergestellt. Bei Einsatz einer frisch hergestellten BH_3 -Lösung wird eine Ausbeute von 55 % erreicht⁵⁴⁾. Aufbewahrung und Reaktionen erfolgten aufgrund der von Tarbell⁵⁵⁾ und Wanner⁵⁴⁾ beschriebenen Zersetzung bei Anwesenheit von Luftsauerstoff stets unter Stickstoff-Atmosphäre.

Nach der auf S. 14 beschriebenen Methode konnte ich dann die α -Aminonitrile 59 und 60 herstellen.



Die Ausbeuten lagen nach Etherextraktion der wäßrigen Lösung und Kugelrohrdestillation bei 76 % bzw. 66 %.

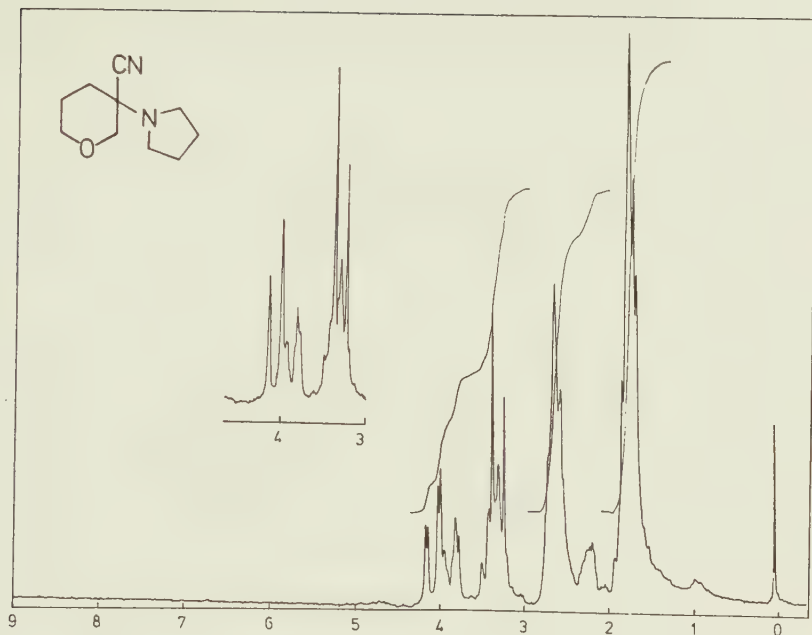
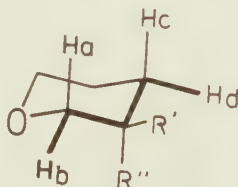


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 60 (CDCl_3)

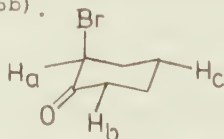
Die Signale der beiden axialen bzw. equatorialen Protonen in 2- und 6-Stellung erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung. Unterschiede dieser Art durch diamagnetische Anisotropieeffekte sind bei Heterocyclen beschrieben worden^{56a)}. Die 2-C-Protonen in 60 werden durch ein Dublett bei 3,30 ppm und ein Doppeldublett bei 4,05 ppm wiedergegeben. Die geminale Kopplungskonstante beträgt 12 Hz. Im gleichen Bereich absorbieren die 6-C-Protonen (m, 3,08 - 3,65 ppm, 1H und 3,7 - 3,95 ppm, 1H).

Da nur eines der beiden 2-C-Dubletts zum Doppeldublett ($J = 2 \text{ Hz}$) aufspaltet, ist eine Fernkopplung über vier Bindungen zu vermuten.



Die vorstehende Abbildung zeigt, daß aufgrund der W-Anordnung der Protonen H_b und H_d eine solche Fernkopplung möglich ist.* Der Beweis dafür wurde durch ein Doppelstrahlexperiment geführt. Nach Einstrahlung bei $\delta = 2,175 \text{ ppm}$ koppelt H_b nicht mehr mit H_d , das H_b -Doppeldublett bei $4,05 \text{ ppm}$ wird zu einem Dublett mit der geminalen Kopplungskonstante von $J = 12 \text{ Hz}$. Bei erhöhter Temperatur (25°C bis 120°C) aufgenommene Spektren zeigten keine Veränderung. Das spricht für ein starres Ringsystem.

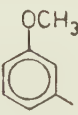
* Eine Fernkopplung dieser Art ist z.B. beim α -Bromcyclohexanon gefunden worden, das in der hier gezeigten Konformation vorliegt^{56b}).



Für die Wechselwirkungen zwischen den Protonen H_a , H_b und H_c wurde eine Kopplungskonstante von $J = 1,1 \text{ Hz}$ angegeben.

Die α -Aminonitrile 59 und 60 konnte ich dann, wie schon bei der 4-Pyranonreihe beschrieben, mit den Grignardreagentien $R'-MgBr$ zu heteroanalogen Phencyclidinen umsetzen:



	<u>R'</u>	<u>R₂</u>	Ausbeute (%)
<u>61</u>		$(CH_2)_5$	71
<u>62</u>		$(CH_2)_4$	65
<u>63</u>		$(CH_2)_5$	76
<u>64</u>		$(CH_2)_4$	78
<u>65</u>		$(CH_2)_5$	45

Tab. 2: aus 59 bzw. 60 dargestellte Oxaphencyclidinderivate

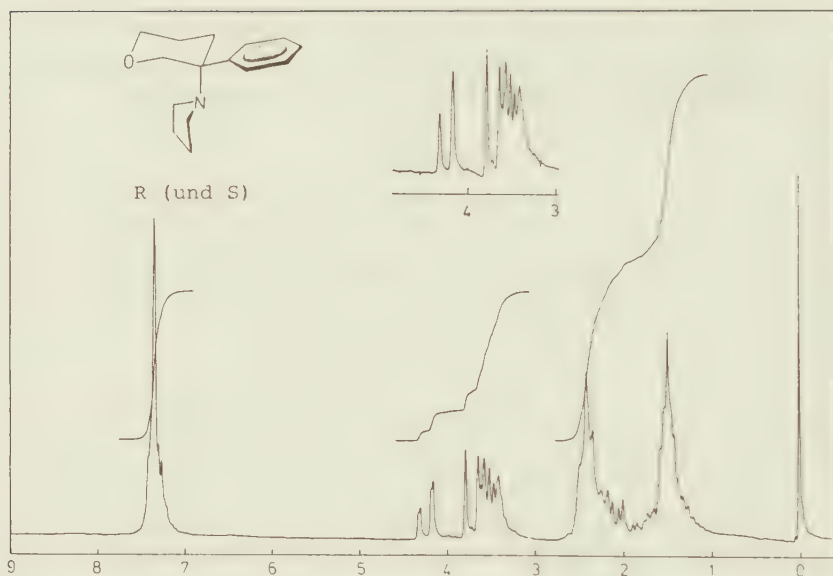
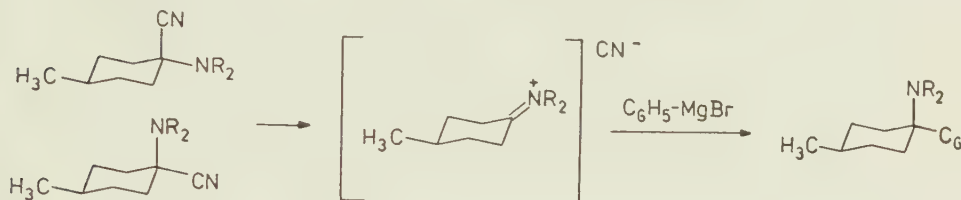


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von **62** ($\text{DMSO}-d_6$)

Auch im ^1H -NMR-Spektrum von **62** sind ein Doppeldublett und ein Dublett der 2-C-Methylengruppe ($\delta = 4,2$ ppm bzw. 3,95 ppm) zu erkennen. Nach Entkopplung der Spin/Spin-Wechselwirkung von $\text{H}_{\text{eq}}(2)$ und $\text{H}_{\text{eq}}(4)$ wird ein Dublett bei 4,2 ppm registriert. Wie bei Verbindung **60** ist eine Veränderung im ^1H -NMR-Spektrum, das bei erhöhter Temperatur (bis 120 °C) gemessen wurde, nicht zu erkennen.

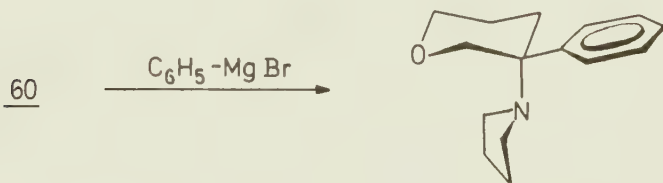
Daher liegt ein starres Ringsystem vor, in dem die Substituenten in 3-Stellung in nur einer Konfiguration angeordnet sind. Mousseron und Mitarbeiter haben gezeigt, daß bei substituierten Cyclohexan- α -Aminonitrilen die Brylants-Reaktion, unabhängig von der jeweiligen Konfiguration des α -Aminonitrils

immer zu Produkten mit equatorialstehender Phenylgruppe führt, obwohl beim nucleophilen Angriff an die Imminumdoppelbindung



zwei Konfigurationen zu erwarten wären^{57a,b)}. Auch bei 62 könnte der nucleophile Angriff von der equatorialen (dem Ringsauerstoff abgewandten Seite) erleichtert sein.

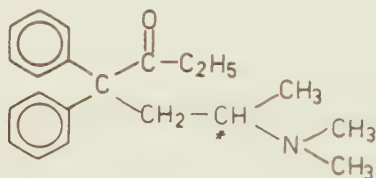
Ein Vergleich mit den Angaben von Mousseron spricht dafür, daß 62 (und die hier beschriebenen Analogen) in der unten gezeigten Konformation (Phenylgruppe in equatorialer Stellung) vorliegt:



R (und S)

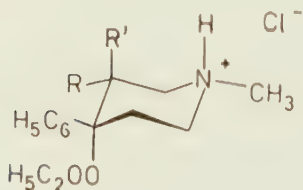
4.1.7 Enantiomerentrennung von (±)-61

Die Enantiomeren vieler Analgetika unterscheiden sich erheblich in der schmerzlindernden Wirkung. Starke Analgesie zeigt beispielsweise nur das (-)-Morphin, das (+)-Morphin dagegen ist kaum wirksam. Ebenso zeigen die Enantiomeren des Methadons erhebliche Wirkungsunterschiede;

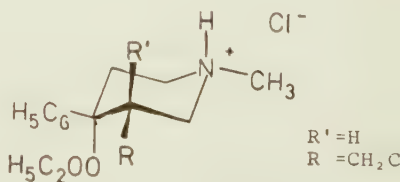


das linksdrehende Derivat, das R-Konfiguration besitzt, ist stärker wirksam als Morphin, während die rechtsdrehende Verbindung (S-Konfiguration) kaum analgetische, dagegen eine signifikante antitussive Wirkung zeigt.

Portogese und Mitarbeiter⁵⁸⁾ fanden für das (+)-Allylprodin verglichen mit dem (-)-Morphin eine 40-fach stärkere Analgesie im Hot-Plate-Test, während das (-)-Enantiomere 260-fach schwächer wirksam war.



(+) -

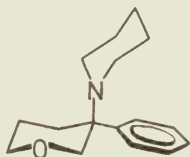
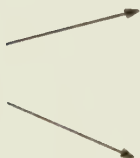


(-) -Allylprodin

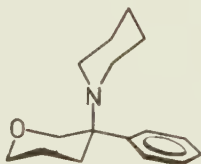
Ich habe untersucht, ob die Enantiomeren der in Kapitel 4.6.1. beschriebenen Oxaphencyclidine unterschiedliche analgetische Wirkungen zeigen; dies könnte auf eine stereoselektive Rezeptor-Interaktion hindeuten.

Daher habe ich das Racemat 61, das im Tierversuch eine besonders starke Wirkung gezeigt hatte, mit Dibenzoyl-D- und -L-Weinsäure in die optisch aktiven Komponenten aufgetrennt, wobei die diastereomeren Salze umkristallisiert wurden, bis sie konstanten Drehwert zeigten.

(±) - 61



S-(+ bzw. -) - 61



R-(- bzw. +) - 61

Die Verbindungen 61 und 62 setzte ich mit Methyljodid zu den quartären Ammoniumverbindungen 66 und 67 um.

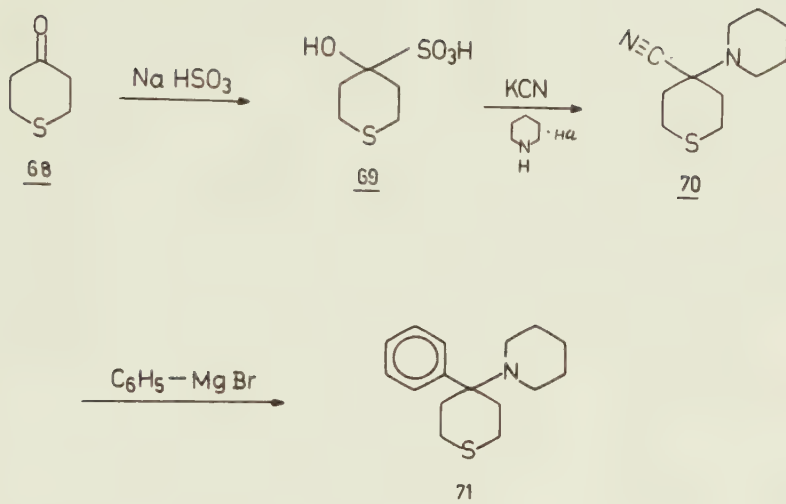


Diese Salze sollten im Tierversuch nicht mehr zentralerregend wirken.

5. Darstellung von Thiaphencyclidinen

5.1. Darstellung und Reaktionen des Tetrahydro-4-thiopyranons

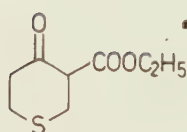
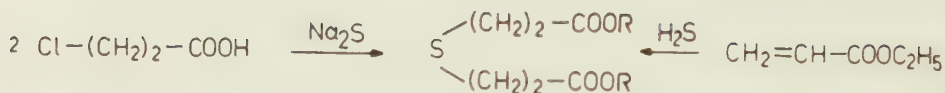
Eine thioanaloge Phencyclidin-verbindung, nämlich 71, haben bereits Mousseron und Mitarb. aus dem Tetrahydro-4-thiopyranon 68 dargestellt⁵⁹⁾. Die französischen Autoren fanden eine fast gleichstarke analgetische Wirkung wie beim PCP. Da die Versuchsbedingungen bei meinen pharmakologischen Untersuchungen mit denen von Mousseron nicht übereinstimmten, ein exakter Vergleich zwischen den analogen Pyran- und Thiopyran-derivaten jedoch erwünscht war, stellte ich 71 nach Literaturangaben her:



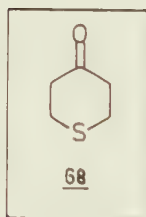
Ich erhielt 71 in 61 % Ausbeute.

Die Synthese des Ausgangsproduktes 68 wurde bereits erstmals 1927 von Bennet und Scoriah^{60a)} beschrieben: Chlorpropionsäure wird mit Natriumsulfid zur β -Dipropionsäure 72 umgesetzt, diese dann mit Ethanol zu 73 verestert. Nun wird nach einem von Fehnel und Carmack^{60b)} verbesserten Verfahren zum 3-Carbonsäureester 74 cyclisiert, der dann mit Schwefelsäure hydrolysiert und decarboxyliert wird.

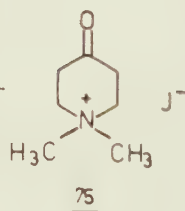
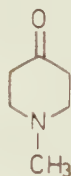
73 kann auch aus Acrylsäureethylester und H_2S dargestellt werden⁶¹⁾.



74



68



75

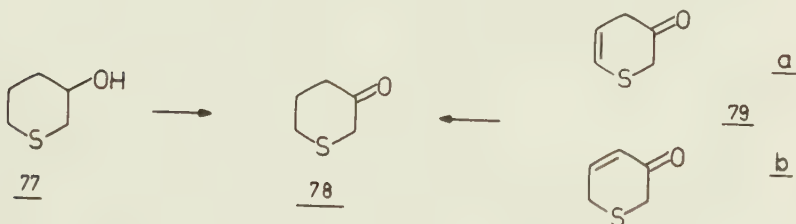
Ich stellte 75 nach Bennet und Scoriah^{60a)} sowie Fehnel und Carmack^{60b)} her und erhielt die Substanz in 52 proz. Ausbeute (bezogen auf 72).

Bei einem anderen Verfahren wird das 4-Oxo-1,1-dimethylpiperidiniumjodid 75 mit Na₂S zu 68 umgesetzt⁶²⁾.

Nach dieser Methode erhielt ich das Tetrahydro-4-thiopyranon 68 zwar nur mit 48 proz. Ausbeute, der geringeren Stufenzahl und der leichten Zugänglichkeit von 75 wegen, ist diese Methode jedoch zur Synthese von 68 besser geeignet.

5.2. Darstellung und Reaktionen des Tetrahydro-3-thio- pyranons 78

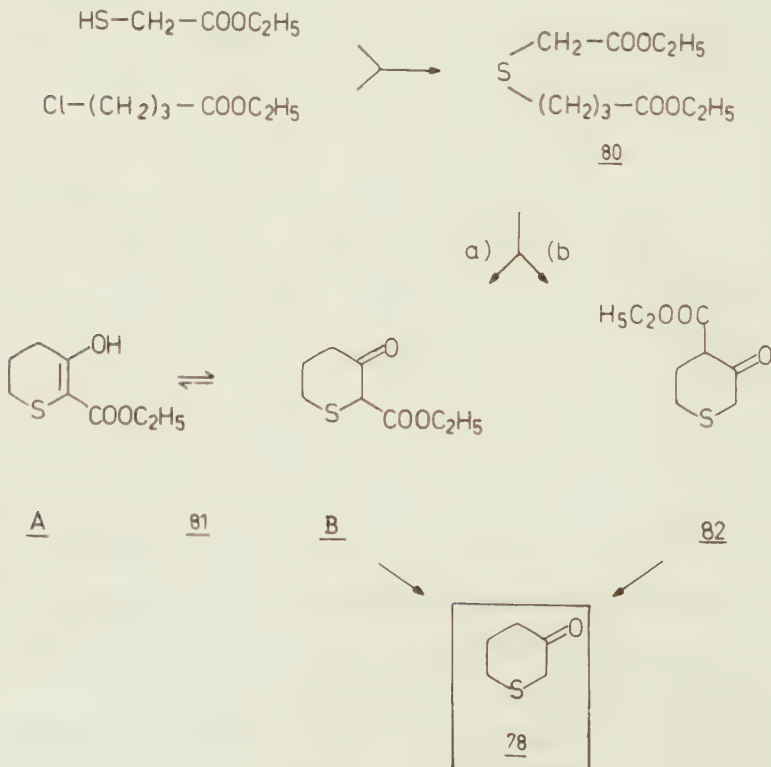
Auch in der Thia-phencyclidinreihe sollten in 3-Stellung substituierte Derivate dargestellt und pharmakologisch untersucht werden, und zwar mit dem Tetrahydro-1-thio-3-pyranon 78 als Ausgangsprodukt. Die Oxidation des 3-Hydroxy-tetrahydrothiopyran 77 zu 78⁶³⁾ und die Reduktion der Dihydroverbindungen 79a bzw. 79b zu 78⁶⁴⁾ sind Verfahren, die aufgrund entstehender Nebenprodukte, für die Herstellung größerer Mengen von 78 nicht geeignet sind.



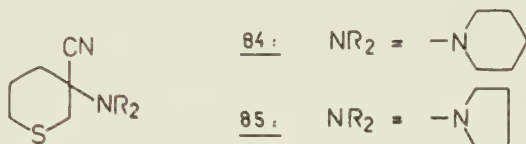
Von E.A. Fehnel ist eine Methode beschrieben worden, bei der man vom 4-Chlorbuttersäureester ausgeht, der mit dem Natriumsalz des Thioglycolsäureethylesters zu 80 kondensiert wird⁶⁵⁾: Durch Dieckmann-Cyclisierung kann entweder der 2- oder 4-Carbonsäureester 81 oder 82 entstehen.

Bei den von Fehnel angegebenen Bedingungen (abs. Diäthyl-ether, 0 °C) soll nur der 2-Carbonsäureester 81 gebildet werden. Dies kann ich bestätigen: Dem ¹H-NMR-Spektrum zu-

folge liegt 81B im Gleichgewicht mit der Enolform 81A vor:
 Das Signal des 2-C-Protons erscheint bei 3,95 ppm (1/3), das
 der OH-Gruppe bei 11,94 ppm (2/3). 82 soll nach Angaben der
 Autoren durch Erhitzen von 80 in Toluol entstehen (Methode b).
81A,B wurde dann mit verdünnter Schwefelsäure zu 78 hydro-
 lysiert und decarboxyliert, und ich erhielt das 3-Pyranon in
 65 % Ausbeute.



Nach dem auf S. 14 beschriebenen Verfahren setzte ich 78 zu den α -Aminonitrilen 84 und 85 um.



Umsetzungen mit $\text{R}'\text{-MgBr}$ führten zu den Verbindungen 86 bis 88.



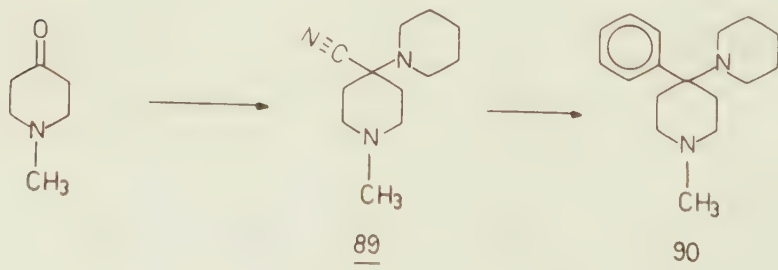
	<u>R'</u>	<u>R₂</u>	Ausbeute (%)
<u>86</u>		$(\text{CH}_2)_5$	63
<u>87</u>		$(\text{CH}_2)_5$	66
<u>88</u>		$(\text{CH}_2)_4$	75

Tab. 3: Dargestellte Thiaphencyclidine

6. Reaktionen mit 4- und 3-Piperidonen

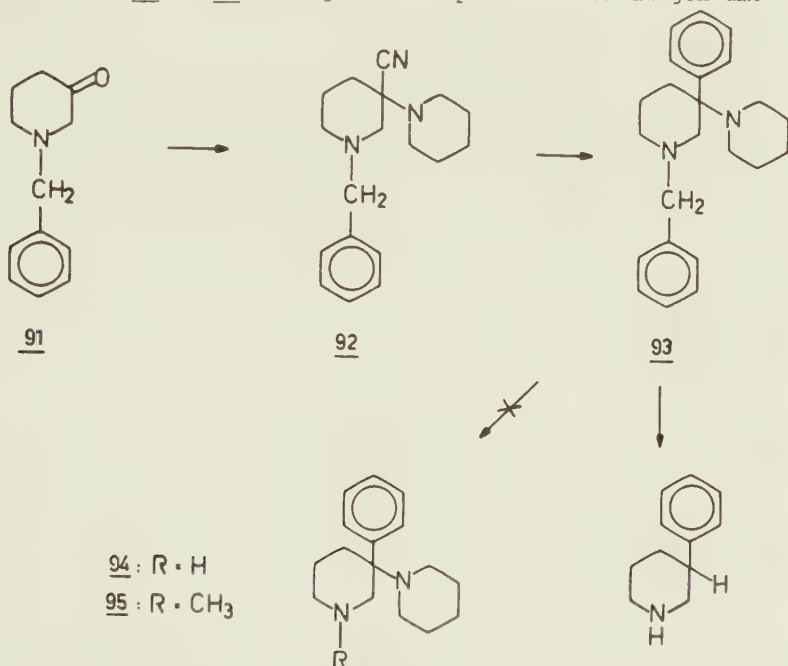
Da viele Arzneistoffe mit analgetischer Wirkung eine N-Methylpiperidin-Struktur aufweisen (vgl. S. 3), wollte ich im Rahmen der pharmakologischen Untersuchungen der heteroanalogen Phencyclidine auch entsprechende Piperidinverbindungen herstellen und prüfen. Der Verbindungstyp 90 ist bereits, allerdings mit anderen Substituenten am 1-N-Atom, beschrieben worden⁶⁶⁻⁶⁸). Dabei wurden ZNS-dämpfende und/oder analgetische Eigenschaften gefunden.

Ausgehend vom 1-Methyl-4-piperidon stellte ich das 1-Methyl-4-piperidino-piperidin-4-carbonitril 89 nach der auf S. 14 beschriebenen Methode mit KCN und Piperidin-hydrochlorid her, und erhielt dann durch Reaktion mit Phenyl-magnesiumbromid die Verbindung 90.*



* Kürzlich wurde eine Arbeit über die Synthese von 90 publiziert⁶⁹).

Auch in der Piperidinreihe sollten die Substituenten von der 4-Stellung in die 3-Stellung versetzt werden. Zur Darstellung eines in 3-Stellung substituierten Piperidinderivates setzte ich 91 zu 93 analog der 4-Piperidinverbindungen um.



Beim Versuch, durch katalytische Hydrierung den Benzylrest abzuspalten, ließ sich nur 3-Phenylpiperidin isolieren, da auch die Substituenten in 3-Stellung des Piperidinringes sich als α,α -disubstituiertes Benzylaminderivat verhielten, was zur Piperidinabspaltung führte.

Als Alternative zur katalytischen Debenzylierung bietet sich die von Braun'sche Bromcyan-Reaktion⁷⁰⁾ an, bei der tertiäre Amine mit Bromcyan das entsprechende Cyanamid ergeben, das dann zum sekundären Amin hydrolysiert werden kann.

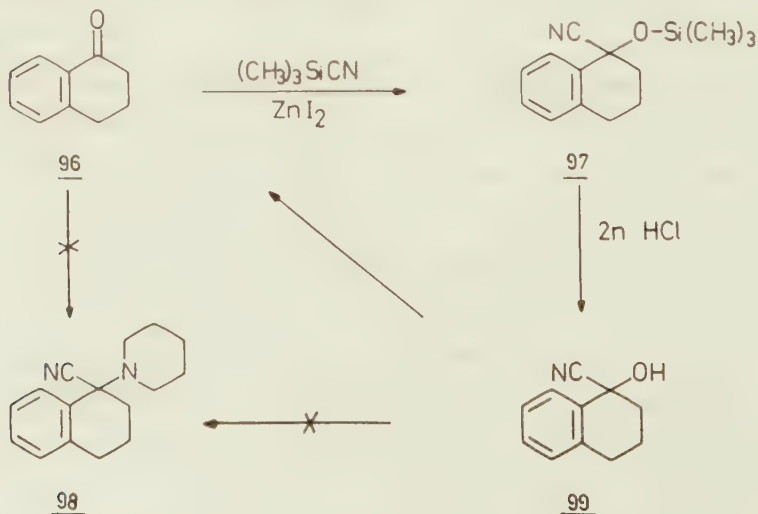
Da aber weder 93 noch das entsprechende 4-Piperidin-Analoge eine zentrale Wirkung im Tierversuch zeigten, wurden weitere Versuche zur Synthese von 95 nicht unternommen.

7. Benzannellierte PCP-Derivate

Um die Kenntnisse über die pharmakologische Bedeutung des Cyclohexanringes und seiner Heteroanalogen im PCP-Gerüst zu erweitern, versuchte ich benzannellierte PCP-Derivate herzustellen und zu prüfen.

Reaktionen mit α -Tetralon 96

Die Reaktivität der Carbonylgruppe des 1-Tetralons (96) ist durch den Benzolring herabgesetzt. Deshalb ließ sich diese Substanz nach der auf S. 14 beschriebenen Methode zur Herstellung von α -Aminonitrilen mit Kaliumcyanid und Piperidinhydrochlorid nicht umsetzen.

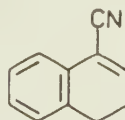


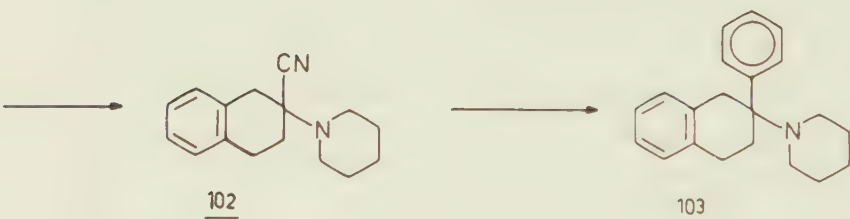
Da durch Einsatz von Trimethylsilylcyanid (TMS) auch bei weniger aktiven Ketonen die Umsetzung zu Cyanhydrinen erreicht werden kann⁷¹⁾, setzte ich deshalb, wie von Schnur beschrieben⁷²⁾, 96 mit TMS/ZnI₂ zum Trimethylsilylether 97 um und erzielte daraus durch Hydrolyse mit verd. Salzsäure das Cyanhydrin 99. Im Gegensatz zu den Literaturangaben (Öl, Sdp. nicht angegeben) erhielt ich 99 in Form von farblosen Kristallen nach Kugelrohrdestillation (Smp. 46 °C). Andere Eigenschaften stimmten mit den Angaben von Schnur überein.* Die Umsetzung mit Piperidin zum α -Aminonitril 98 gelang jedoch nicht; stattdessen erhielt ich unter HCN-Abspaltung wieder das Ausgangsprodukt 96.

Reaktionen mit β -Tetralon 100

Erwartungsgemäß reaktiver zeigte sich dagegen das β -Tetralon (100). Durch Umsetzung mit NaHSO₃ erhielt ich das Bisulfitadditionsprodukt 101, das mit KCN und Piperidin zu 102 reagierte. Die Umsetzung wurde unter N₂-Atmosphäre durchgeführt, um die Bildung violettfarbener Oxidationsprodukte zu verhindern. Mit Phenylmagnesiumbromid entstand dann 103.

* 1982 beschrieb Glennon 99 als eine instabile Flüssigkeit. Der amerikanische Autor erhielt nach der Hydrolyse von 97 das α,β -ungesättigte Nitril⁷³⁾

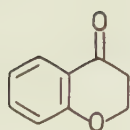




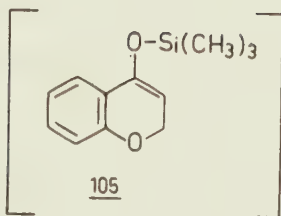
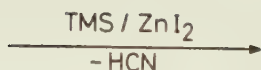
Umsetzungen mit 4-Chromanon 104

4-Chromanon (104) setzte sich - DC-kontrolliert - mit Trimethylsilylcyanid nur langsam und unvollständig um. Nach der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure erhielt ich ein Öl, aus dem sich eine kristalline Substanz abschied, die, Analysen und Spektren zufolge, als Chromanyl-chromanon 106a zu formulieren ist.

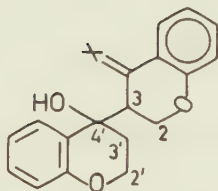
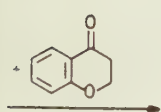
Hier hat offensichtlich der zunächst gebildete Silylenoether 105 des 4-Chromanons mit der 4-Chromanoncarbonylgruppe reagiert.



104



105



106 a : X = O

106 b : X = N-NH-

Im ^1H -NMR-Spektrum von 106a fällt auf, daß das Triplet der 2'-C- CH_2 -Gruppe stark zu höherem Feld verschoben ist (t, $\delta = 3,32$ ppm), während die 2-C-Protonen ein Multiplett bei $\delta = 4,04$ - $4,80$ ppm ergeben. Diese Hochfeldverschiebung, die im Vergleich zu 4-Chromanonen bei 4-Chromanolen zu beobachten ist, muß hier durch sterische Effekte verstärkt sein. Das Signal der OH-Gruppe liegt durch H-Brückenbindung bei 11,8 ppm und verschwindet nach D_2O -Zugabe.

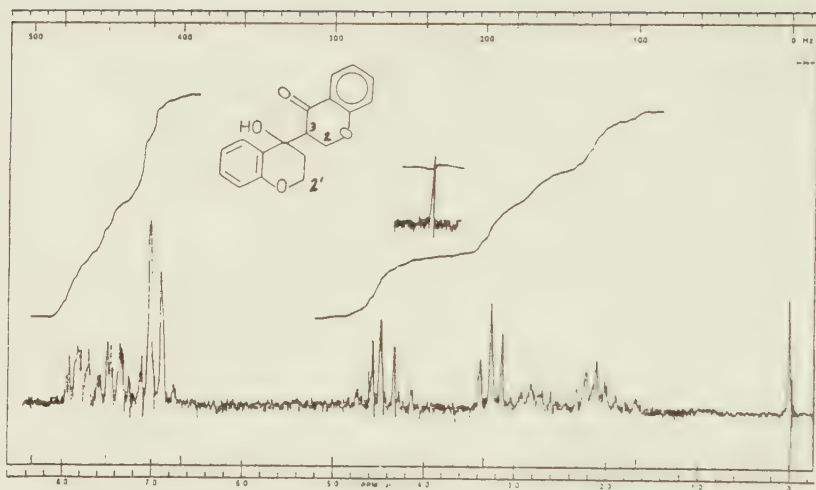
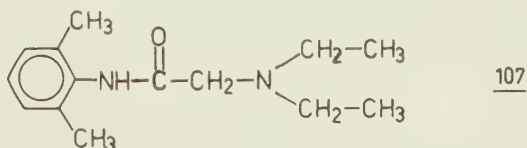


Abb. 8: ^1H -NMR-Spektrum von **106a** (CDCl_3)

Zum weiteren Strukturbeweis setzte ich **106a** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin um und erhielt das Hydrazone **106b**.

8. Darstellung von 4-Amino-acetamido-4-phenyl-tetra-
hydropyranen

Da ich bei einigen Oxa- und Thiaphencyclidinverbindungen auch lokalanästhetische Eigenschaften gefunden hatte, und da mehrere Lokalanästhetika, wie z.B. das Xylocain 107 eine basische Säureamidseitenkette enthalten,



untersuchte ich, ob durch Einführung einer solchen Gruppe in das 4-Phenyl-tetrahydropyran-gerüst eine Verbesserung der lokalanästhetischen Wirkung möglich wäre (vgl. pharmakol. Teil).

Dazu wurde zunächst das Amin 49a (S. 23) mit Dichloracetanhydrid in Dioxan zum Chloracetamid-Derivat 50a umgesetzt.

Das IR-Spektrum zeigt NH-Banden bei 3260 cm^{-1} und 3080 cm^{-1} . Man erkennt außerdem Amidbanden bei 1665 cm^{-1} (Amid I) und 1560 cm^{-1} (Amid II).

Im ^1H -NMR-Spektrum tritt die $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}$ -Gruppe als Singulett bei 4,0 ppm auf, die NH-Gruppe ist als breite Bande bei 6,90 ppm zu erkennen.

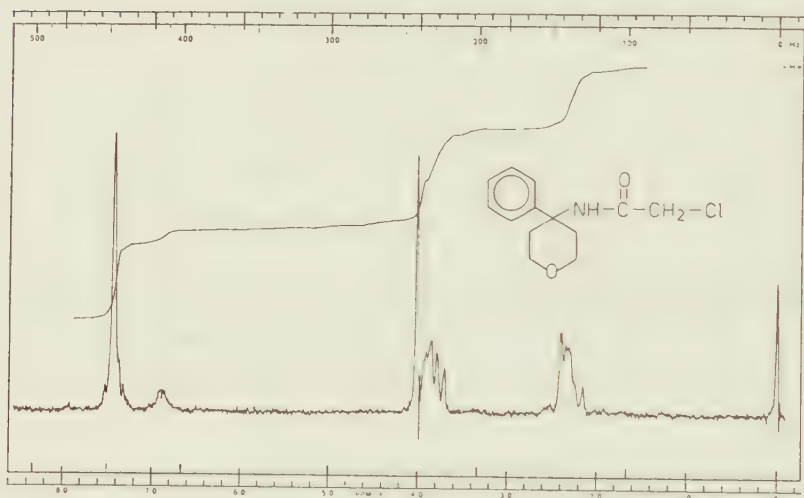
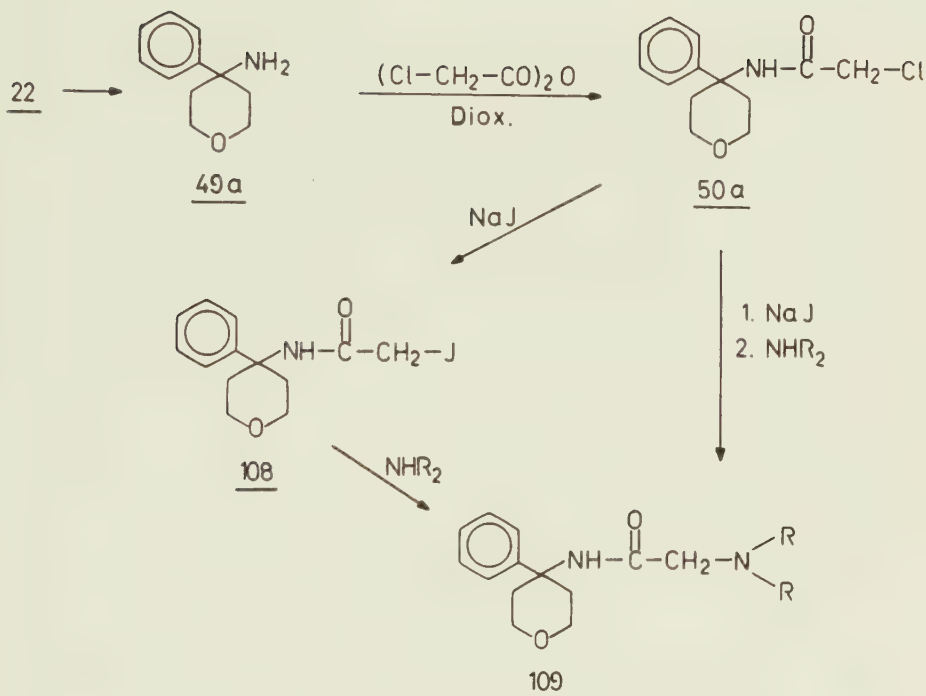


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von **50a** (CDCl_3)



- a : R = C₂H₅
 b : R = (CH₂)₅
 c : R = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂
 d : R = [CH(CH₃)₂]

50a ließ sich mit Jod zum reaktiveren Jodacetamidderivat 108 umsetzen, das dann mit den entsprechenden Aminen zu 109a-d reagierte. Die Umsetzung konnte auch als Eintopfverfahren mit Natriumjodid und dem entsprechenden Amin durchgeführt werden.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 109a erkennt man die beiden N-CH₂-CH₃-

Gruppen an einem Triplet bei 1,09 ppm ($J = 7$ Hz) und einem Quadruplett bei 2,63 ppm ($J = 7$ Hz). Die $\text{CO-CH}_2\text{-NR}_2$ -Gruppe ergibt ein Singulett bei 2,98 ppm, das mit der chemischen Verschiebung des $\text{CO-CH}_2\text{-Cl}$ -Signals von 50a übereinstimmt; gegenüber dem Singulett der $\text{CO-CH}_2\text{-I}$ -Gruppe in 108 jedoch um 0,45 ppm tieffeldverschoben ist. Die Pyranring-Protonen erscheinen als Multiplett bei 1,82-2,42 ppm (4H). Das breite Singulett bei 7,84 ppm entspricht dem Säureamid-Proton.

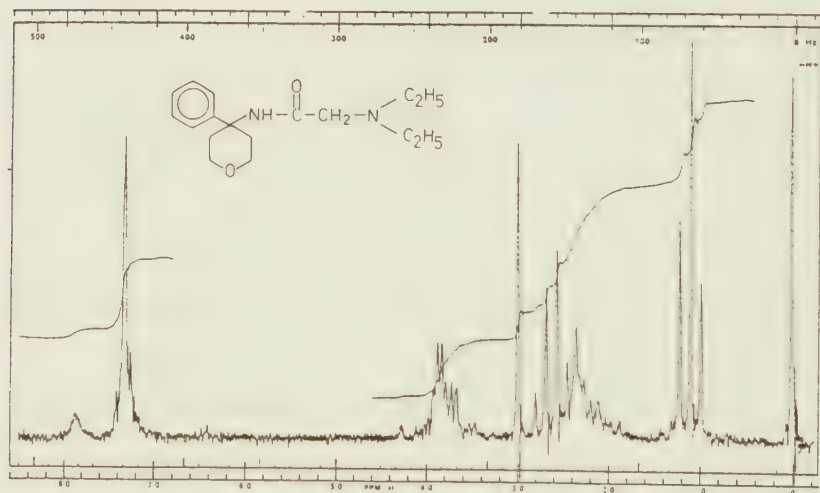


Abb. 10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 109a (CDCl_3)

9. Synthese von 3-Oxa-7-aza-bicyclononanverbindungen

Da ich im Tierversuch bei oxaaanalogen PCP-Derivaten analgetische und lokalanästhetische Wirkung gefunden habe, Azaanalogue dagegen nicht oder kaum wirken, aber offensichtlich eine Opiatrezeptorbindung eingehen können (siehe pharm. Teil S. 116), habe ich versucht, Moleküle darzustellen, die zugleich Oxa- und Azaanalogue sind, nämlich Azoxa-bicyclononan-Derivate.

9.1. Synthese

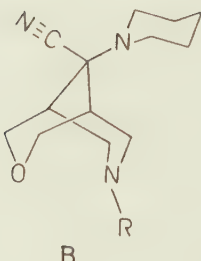
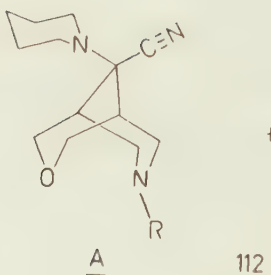
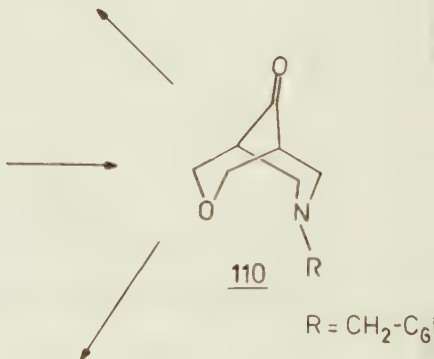
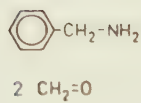
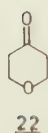
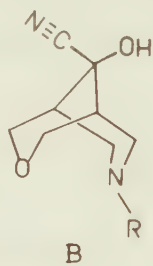
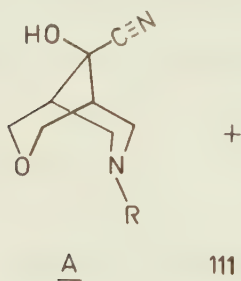
3-Oxa-7-aza-bicyclononanverbindungen können durch Mannich-Reaktion aus Tetrahydro-4-pyranonverbindungen hergestellt werden^{73,74)}.

Arjunan und Mitarbeiter haben das 3-Oxa-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonan-9-on 110 aus dem Tetrahydro-4-pyranon 22 synthetisiert⁷⁵⁾. Nach dieser Vorschrift erhielt ich 110 in 43 % Ausbeute. Arjunan beschreibt die Substanz als klare Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 115-120 °C/1mm.

Ich erhielt hingegen eine Substanz mit einem wesentlich höheren Siedepunkt (220 °C/3x10⁻³ Torr) und einem Schmelzpunkt von 47 °C. Weitere Analysendaten stimmten mit den in der Literatur angegebenen überein.

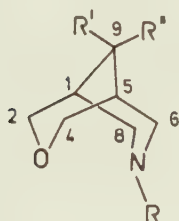
Das Aminoketon 110 setzte ich mit KCN/Piperidin-hydrochlorid zu 112 um. Eine dünnschichtchromatographische - massenspektroskopische Untersuchung zeigte, daß zwei isomere Verbindungen 112A und 112B entstanden waren (ca. 1:1 Verhältnis). Die Um-

setzung von 110 zum Aminonitril 112 gelang nur mit einem Überschuß an Piperidin (Base) und beim Erhitzen des Reaktionsgemisches auf Rückflußtemperatur. Bei Temperaturen unter 60 °C schied sich dann ein kristallines Produkt ab, das als Cyanhydrin 111 identifiziert wurde. Auch hier bildete sich ein Isomerengemisch im Verhältnis ca. 1:1.

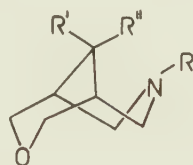


9.2. Konformation der 3-Oxa-7-aza-bicyclo [3.3.1]-nonanverbindungen

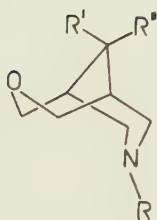
Grundsätzlich sind für die 3-Oxa-7-aza-bicyclo[3.3.1]-nonanverbindungen vier Konformationen möglich.



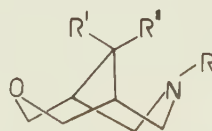
Sessel/Sessel



Sessel/Wanne



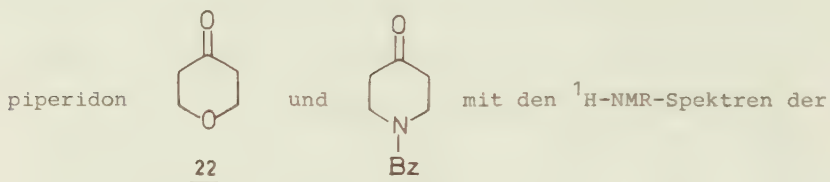
Wanne/Sessel



Wanne/Wanne

Zur Strukturaufklärung wurden die Isomeren 112A und 112B säulenchromatographisch getrennt.

Bei einem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von 22 und N-Benzyl-



Verbindungen 112A und 112B kann den Protonensignalen folgende chemische Verschiebung zugeordnet werden:

$\text{H}(3',4',5') < \text{H}(1,5) < \text{H}(6,8) / \text{H}(2',6') < \text{H}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5)$

$\text{H}(2,4) < \text{H}(\text{aromat.})$.

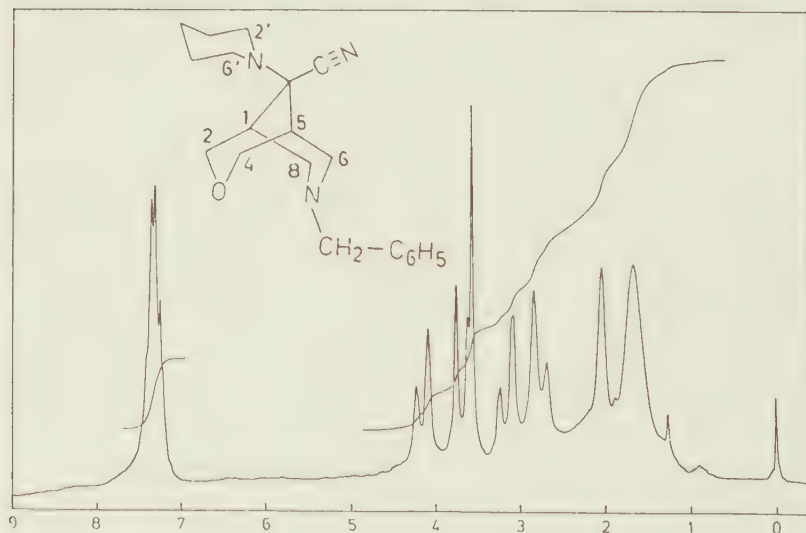


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 112A (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 112A zeigt sich eine unterschiedliche chemische Verschiebung der beiden Protonen $\text{H}_{\text{ax}}(2,4)$ bzw. $\text{H}_{\text{ax}}(6,8)$ zu den beiden Protonen $\text{H}_{\text{eq}}(2,4)$ bzw. $\text{H}_{\text{eq}}(6,8)$. Solche Unterschiede der chemischen Verschiebung durch Anisotropieeffekte von Heteroatomen im Ringsystem habe ich bereits bei den Substanzen 60 und 62 beschrieben (vgl. S. 29 u. 32). Die Dubletts der Protonen an 2,4-C und 6,8-C entsprechen dem jeweiligen AB-Teil eines ABX-Systems. Die geminale Kopplung der 6,8-C-Protonen bzw. der 2,4-C-Protonen beträgt $^2J = 12$ bzw. 10 Hz.

Die vicinalen Kopplungskonstanten [$^3J_{\text{H}(1,5), \text{H}_{\text{ax}}(2,4)}$; $^3J_{\text{H}(1,5), \text{H}_{\text{eq}}(2,4)}$; $^3J_{\text{H}(1,5), \text{H}_{\text{ax}}(6,8)}$; $^3J_{\text{H}(1,5), \text{H}_{\text{eq}}(6,8)}$] sind kleiner als 4-6 Hz (erkennbar durch die Halbwert-Breite). Es ist gezeigt worden, daß bei Bicyclo-[3.3.1]-nonanverbindungen der 3J -Wert für die Sessel-/Wannenform (oder Wannen-/Sesselform) größer sein muß als für die Sessel-/Sesselform⁷⁶⁾. Bei Wannenform ergibt sich ein Dieder-Winkel von $\text{H}_{(1,5)}$ zu $\text{H}_{\text{eq}}(2,4)$ von $\sim 0^\circ$; und $\text{H}_{(1,5)}$ zu $\text{H}_{\text{ax}}(2,4)$ von $\sim 120^\circ$ (ebenso für $\text{H}_{(6,8)}$). Die 3J -Kopplungskonstanten müßten dann bei ca. 10-12 Hz liegen. Die gefundenen Werte von $^3J < 4-6$ Hz können also nur mit einer Sessel-/Sesselform erklärt werden.

Diese Annahme konnte auch durch Vergleich mit den Verbindungen 114a-d^{77,78)} bestätigt werden, deren Konformation durch Röntgenstrukturanalyse ebenfalls als Sessel-/Sesselform bewiesen wurde.

114 a: $x = z = \text{CH}_2$; $y = \text{NH}_4^+ \text{Br}^-$

b: $x = 0$; $y = \text{C}=\text{O}$; $z = \text{NCH}_3$

c: $x = 0$; $y = z = \text{S}$

d: $x = y = \text{NCH}_3$; $z = \text{CH}_2$

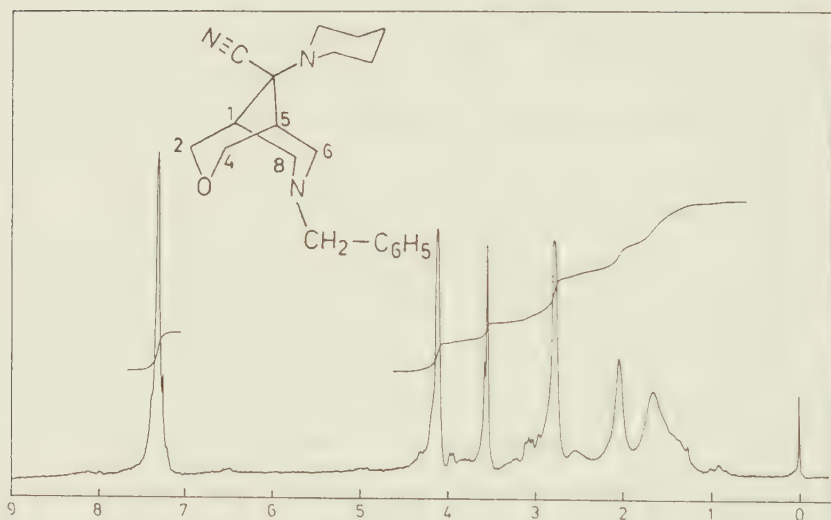
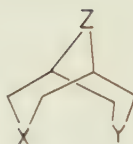


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum von 112B (CDCl_3)

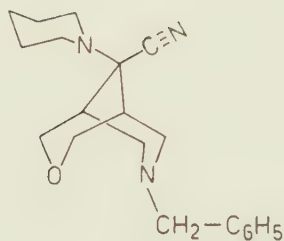
Im ^1H -NMR-Spektrum von 112B erkennt man die Signale der 6,8-C-Protonen bei 2,80 ppm als zentriertes Multipllett eines A_2X -Systems ($W_{1/2} = 6\text{-}7\text{ Hz}$). Die 2,4-C-Protonen tauchen als zentriertes Multipllett bei 4,15 ppm auf ($W_{1/2} = 4\text{ Hz}$). Da durch Bestimmung der Halbwert-Breite eine Kopplungskonstante $^3J < 4\text{-}7\text{ Hz}$ bestimmt werden kann, muß auch 112B als Sessel-/Sesselkonformation vorliegen.

9.3. Konfiguration am 9-C-Atom der α -Aminonitrile 112A und 112B

Im ^1H -NMR-Spektrum des Aminoketons 110 liegen durch den paramagnetischen Effekt der $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ -Gruppe die Signale der equatorialen 2,4-C-Protonen in tieferem Feld als die der axialen Protonen⁷⁵⁾. Dieser Effekt war auch beim Pyranring selbst mit Hilfe eines Doppelstrahlexperiments erkennbar (siehe S. 29). Bei Verbindung 112B ergibt sich durch syn-Stellung der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe* am 9-C-Atom ein paramagnetischer Anisotropieeffekt der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Dreifachbindung auf die axialen 2,4-C-Protonen von + 0,33 ppm (Tiefeldverschiebung) gegenüber dem Keton 110. Axiale und equatoriale Protonen erfahren dadurch eine fast gleiche chemische Verschiebung und tauchen als zentriertes Multiplett bei 4,15 ppm auf.

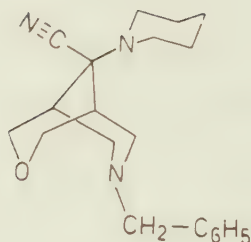
(Die eq. und ax. 6,8-C-Protonen haben fast gleiche chemische Verschiebung und erscheinen bei 2,80 ppm als zentriertes Multiplett.)

* nach: "Stereochem. Bezeichnungen" in: BEILSTEIN's Handbuch der organ. Chemie, § 9, S. 11 bedeutet "syn" die Stellung des Substituenten zur niedrigst bezifferten Nachbarbrücke (in diesem Fall zur Sauerstoffbrücke gerichtet).



A

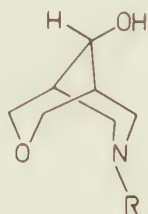
112



B

Beim Isomeren 112A entfällt die Einwirkung der $C\equiv N$ -Gruppe auf die axialen Protonen des Pyranrings.

Die Signale der 2,4-C-Protonen erscheinen nun - verglichen mit dem Spektrum von 112B - in höherem Feld ($-0,47$ ppm) als Dublett. Dieser Effekt ist auch bei den Spektren des Ketons 110 und der Vergleichssubstanz



zu beobachten⁷⁵⁾.

Die $C\equiv N$ -Gruppe in 112A bewirkt dagegen im 1H -NMR-Spektrum eine paramagnetische Verschiebung der 6,8-C-Protonensignale (Tiefelfeldverschiebung um $+0,37$ ppm gegenüber 112B). Die bei-

den axialen bzw. equatorialen Protonen in 6- bzw. 8-Stellung treten nun als zwei breite Dubletts mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung auf (H_{eq} : 2,80 ppm; H_{ax} : 3,17 ppm).

Die vorgeschlagene Konfiguration kann auch durch die ^{13}C -NMR-Spektren bewiesen werden: Während im Spektrum von 112B durch die Einwirkung der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Dreifachbindung die 6,8-C-Werte gegenüber 112A um +5,95 ppm tieffeldverschoben sind ($\text{C}\equiv\text{N}$ = anti, d.h. auf 6,8-C-Seite) kehren sich die Verhältnisse im ^{13}C -NMR-Spektrum von 112A um: Die 2,4-C-Werte sind jetzt um +4,9 ppm tieffeldverschoben, da die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe syn-Stellung hat (vgl. Tab. 4).

	1,5C	2,4C	6,8-C	9-C
112A	34,7	64,6	55,5	63,1
112B	35,2	69,5	50,5	62,7
113	33,7	68,7	52,9	59,9

Tab. 4: ^{13}C -NMR-Werte für 112A,B und 113 (ppm)

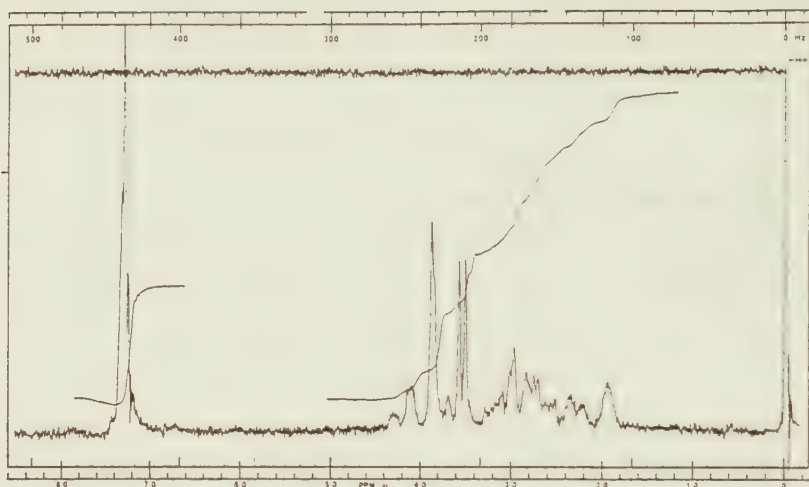


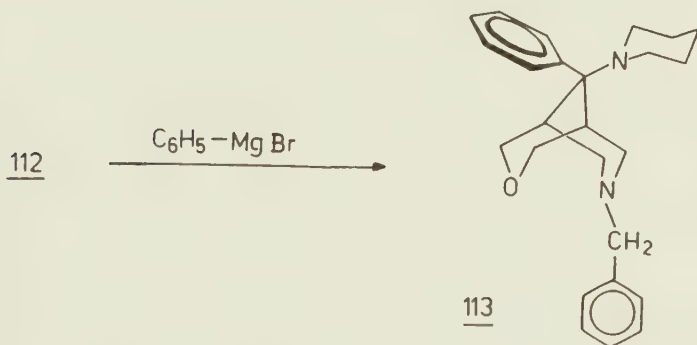
Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 111 (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum von 111 zeigt bei 3,50 ppm und 3,57 ppm zwei Singulets, die sich der $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ -Gruppe der Isomeren 111A und 111B zuordnen lassen. Ebenso erkennt man zwei Multipletts ($\delta = 1,78 - 2,06$ ppm, 1 H und $\delta = 2,06 - 2,47$ ppm, 1H) für die beiden 1,5-C-Protonen, deren chemische Verschiebung im Spektrum durch die Isomeren unterschiedlich erscheint. Die zwei Protonen $\text{H}_{\text{ax}}(2,4)$ bzw. $\text{H}_{\text{eq}}(2,4)$ tauchen als zwei Dubletts ($\delta = 3,78$ und $\delta = 4,20$ ppm) im Verhältnis 3 : 1 auf. Auch hier dürfte, wie bei 112A,B der Anisotropieeffekt der CN-Gruppe der Grund für eine unterschiedliche chemische Verschiebung sein.

Beim Versuch, die Isomeren säulenchromatographisch zu trennen, zeigte sich für ein Isomeres eine Zersetzung durch HCN-

Abspaltung, wodurch das Keton 110 wieder isoliert wurde. Das andere Isomere konnte zu 50 % isoliert werden; und zu 50 % erhielt ich das Keton 110.

112A,B setzte ich dann mit Phenylmagnesiumbromid zu 113 um; dabei waren jedoch längere Reaktionszeit und höhere Temperatur nötig als bei weniger sperrigen Molekülen (Reaktionsgleichg. S. 14). Auf dem Dünnschichtchromatogramm war nur ein Produkt zu erkennen. Auch das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte, im Vergleich zu 111 und 112, keine Anzeichen eines Isomeren-gemischs.



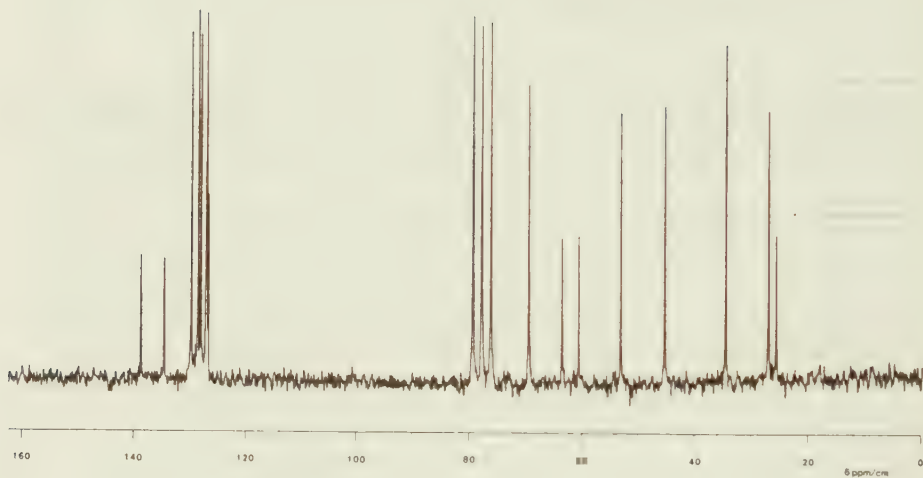
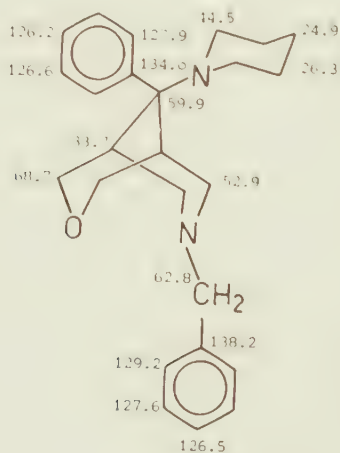
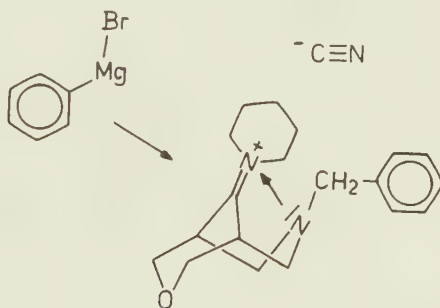


Abb. 14: ^{13}C -NMR-Spektrum von 113 (CDCl_3)



Demnach ist die Umsetzung von 112 mit Phenylmagnesiumbromid offensichtlich stereospezifisch abgelaufen. Das bei der Brylants-Reaktion intermediär gebildete Imminiumsalz³⁰⁻³²⁾ erlaubt durch Dipolbildung nur den Angriff der Phenylgruppe von der Seite des Pyranrings.



Im ^1H -NMR-Spektrum liegen - wie die Halbwertsbreiten zeigen - die Kopplungskonstanten $J_{\text{H}(2,4)}(1,5)$ und $J_{\text{H}(6,8)}(1,5)$ unter 6 Hz, daher kann wie bei 112 auch bei 113 eine Sessel-/Sesselkonformation angenommen werden. Die 2,4-C-Protonen erkennt man wie bei 112B als zentriertes Multipllett bei 3,90 ppm. Die axialen 2,4-C-Protonen sind zu höherem Feld verschoben und zeigen gleiche chemische Verschiebung wie die equatorialen Protonen, was durch einen diamagnetischen Anisotropieeffekt des Benzolrings verursacht sein kann. Dies stimmt mit oben angeführter Vorstellung vom Angriff des Phenylmagnesiumbromids auf die Imminiumgruppe überein.

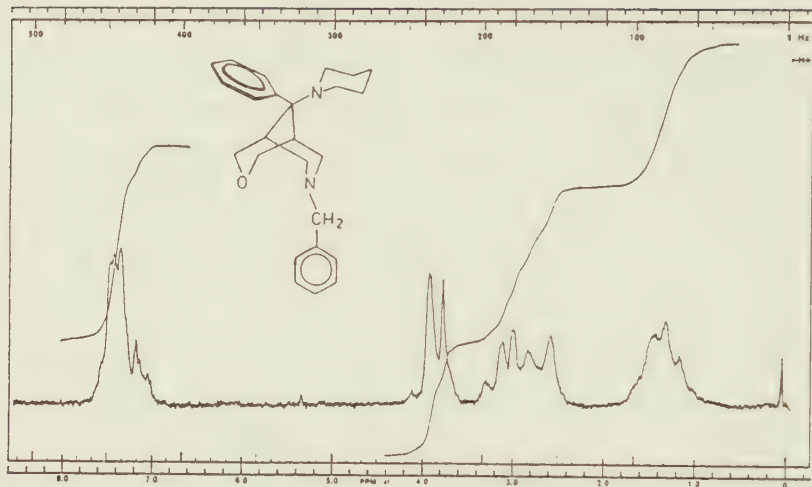
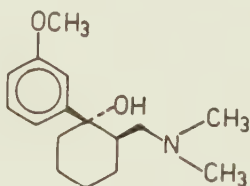


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum v. 113 (CDCl_3)

10. Oxa- und thiaanalogue Phenyl-aminomethyl-cyclohexanole

Flick und Mitarb. haben 1978 arylsubstituierte Aminomethyl-cyclohexanole dargestellt⁷⁹⁾. Die interessantesten pharmakologischen Ergebnisse dieser Reihe⁸⁰⁾ zeigte das Racemat des trans-Isomeren 4 (siehe auch pharmakol. Teil S. 121).

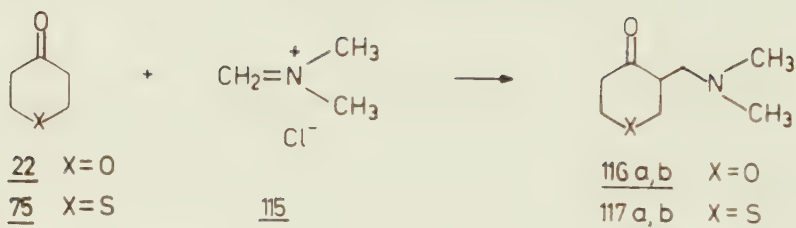


Tramadol (4)
(TRAMAL^R)

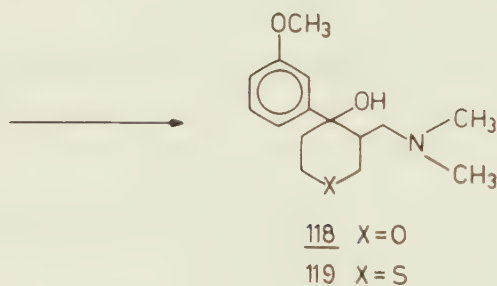
4 ist ein starkes Analgetikum mit opiatähnlichen Eigenschaften und als TRAMAL^R im Handel erhältlich.

Synthese von heteroanalogen phenylsubstituierten Aminomethyl-cyclohexanolen

Heteroanalogue dieser Verbindung wollte ich in Anlehnung an die Synthese von 4⁷⁹⁾ gewinnen: Durch Mannich-Reaktion sollten die Ketone 22 und 75 zu den Aminomethylcyclohexanonen 113 bzw. 114 umgesetzt werden. Durch Grignard-Reaktion sollten dann die Alkohole 118 bzw. 119 entstehen.



a •HCl
b Base



Bei der Aminomethylierung von 22 traten unerwartete Schwierigkeiten auf: Mit Dimethylamin-hydrochlorid und Paraformaldehyd in Essigsäure setzte sich 22 nur in sehr schlechten Ausbeuten um. Bei Umsetzungen in ethanolischem oder ethanolisch/wässrigem Milieu war überhaupt keine Reaktion zu erkennen.

Erst die Reaktion mit N,N-Dimethylmethylen-imminiumchlorid 115⁸¹⁾ führte in guten Ausbeuten zu 116.

117 konnte nach dem gleichen Verfahren hergestellt werden. Die Salze 116a und 117a wurden mit Natronlauge in die Basen übergeführt, die dann mit 3-Methoxy-phenylmagnesiumbromid zu 118 bzw. 119 umgesetzt wurden.

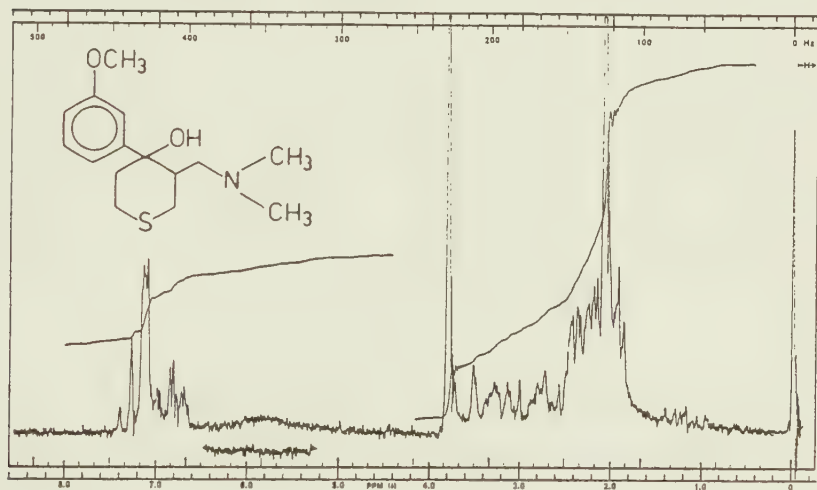


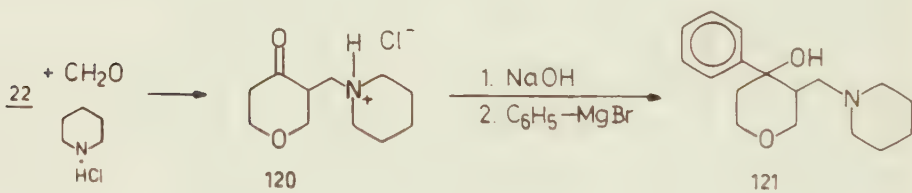
Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 119 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 119 erscheinen die Thiopyranring-Protonen als ein einziges Multipllett, aus dem die beiden N-CH_3 -Gruppen als Singulett bei 2,08 ppm herausragen. Ein Singulett bei 3,81 ppm stellt die OCH_3 -Gruppe dar. Das Multipllett bei 6,61 ppm zeigt das Signalmuster eines metasubstituierten Aromaten.

Die OH-Gruppe erkennt man als breite Bande bei 5,30-6,30 ppm, die nach D₂O-Zugabe verschwindet.

Im IR-Spektrum findet man für die OH-Gruppe eine scharfe Bande bei 3290 cm⁻¹.

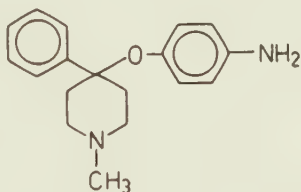
Im Gegensatz zur Umsetzung mit Dimethylamin-hydrochlorid gelang die Reaktion von 22 mit Piperidin-hydrochlorid und Paraformaldehyd: Durch Erhitzen in Eisessig erhielt ich 120 in 72 % Ausbeute.



Die Umsetzung zu 121 wurde wie bei 118 beschrieben, durchgeführt.

11. Carbocyclische und heterocyclische 4-Phenoxypiperidin-
analoge

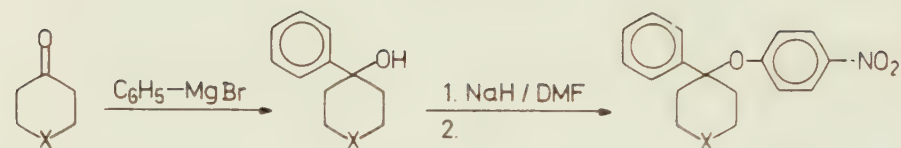
Vor kurzem wurde über zentrale Eigenschaften von 4-Phenoxy-4-piperidin-Derivaten berichtet, wobei das Aminophenoxy-Derivat 121 neben einer starken analgetischen Wirkung⁸²⁾ auch antidepressive Eigenschaften⁸³⁾ besitzen soll. Eine opiatagone Wirkung wird vermutet.



121

Synthese analoger carbo- und heterocyclischer Phenoxy-
piperidine

Ich habe die 121-analogen carbo- und heterocyclischen Phenoxy-Derivate auf einem Weg dargestellt, der ähnlich für 121 beschrieben wurde⁸⁴⁾. Die aus 10, 22 bzw. 68 hergestellten Alkohole 11, 46a bzw. 122 wurden mit NaH/DMF und 4-Nitrofluorbenzol zu den Nitro-phenoxy-Derivaten 123a-c umgesetzt. Als Nebenprodukt wurde dabei der gelbe Farbstoff 4-Nitro-dimethylanilin isoliert.



10 : X = CH₂

11 : X = CH₂

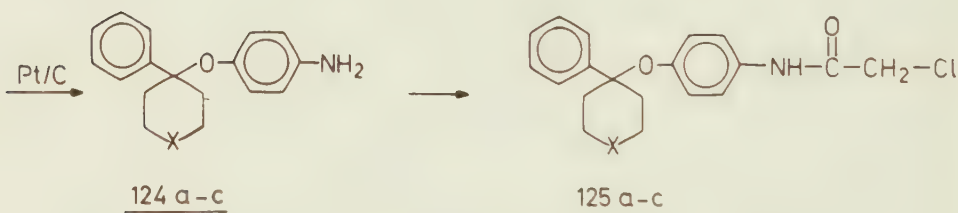
22 : X = O

46a : X = O

123 a-c

68 : X = S

122 : X = S



124 a-c

125 a-c

a : X = CH₂

b : X = O

c : X = S

Die Protonen des Phenoxyrestes werden im ¹H-NMR-Spektrum von 123b durch zwei Dubletts bei 6,80 ppm und 8,12 ppm (J = 10 Hz) wiedergegeben, die 4-Phenylprotonen durch ein Singulett bei 7,51 ppm. Der Pyranring ist durch zwei Triplets bei 2,30 und 3,93 ppm (J = 5 Hz) zu erkennen.

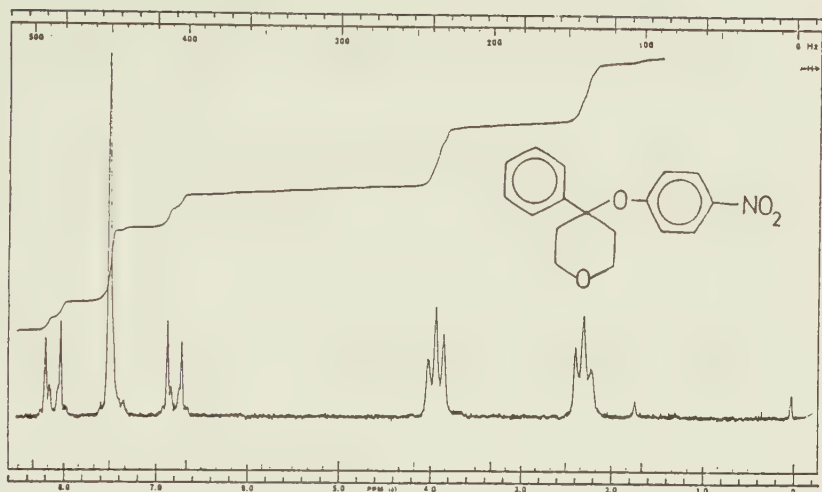
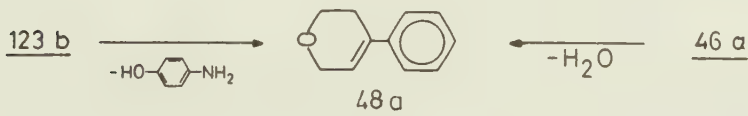


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 123b (CDCl_3)

Schwierigkeiten traten bei der Reduktion von 123b auf. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle oder Hydrazin/Raney-Nickel wurde 4-Aminophenol abgespalten (das isoliert wurde). Bei Verwendung von $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (das sich zur Reduktion aromatischer Nitroverbindungen neben Benzylether-Gruppen eignen soll⁸⁵⁾) erhielt ich ebenfalls nur ein Spaltprodukt, und zwar das 4-Phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran 48a.



48a wurde auch nach der Umsetzung von 123b mit Fe/HCl isoliert. Als Strukturbeweis wurde 46a mit Ameisensäure dehydriert.

Die Reduktion gelang schließlich durch Hydrierung mit Platin/Aktivkohle bei Raumtemperatur. Wichtig ist dabei, daß eine Reaktionszeit von 80 Minuten nicht überschritten wird. Nach längeren Hydrierungszeiten oder erhöhter Temperatur wurde zunehmend 4-Aminophenol gefunden. Die Aminogruppe erscheint im IR-Spektrum bei 3220 und 3350 cm^{-1} . Nitro-Banden sind nicht mehr zu erkennen.

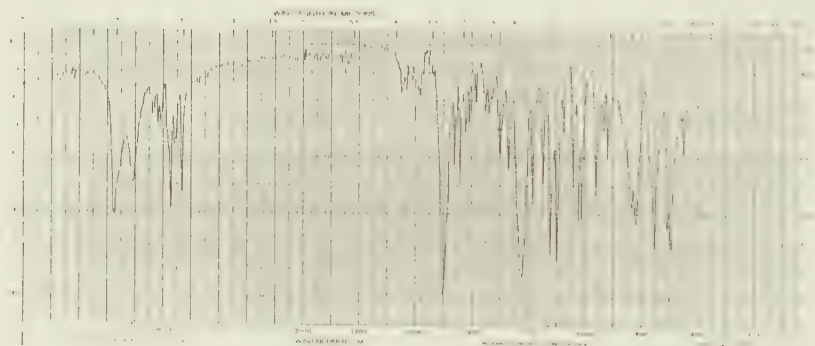


Abb. 18: IR-Spektrum von 124b (KBr)

Im ^1H -NMR-Spektrum treten die NH_2 -Protonen bei 2,80-3,33 ppm auf. Die aromatischen Protonen der 4-Aminophenoxygruppe liefern ein Signal bei 6,48 ppm:

Nach Acylierung von 124b zu 125 wird das Aromatensingulett zu zwei Dubletts ($J = 9 \text{ Hz}$) aufgespalten.

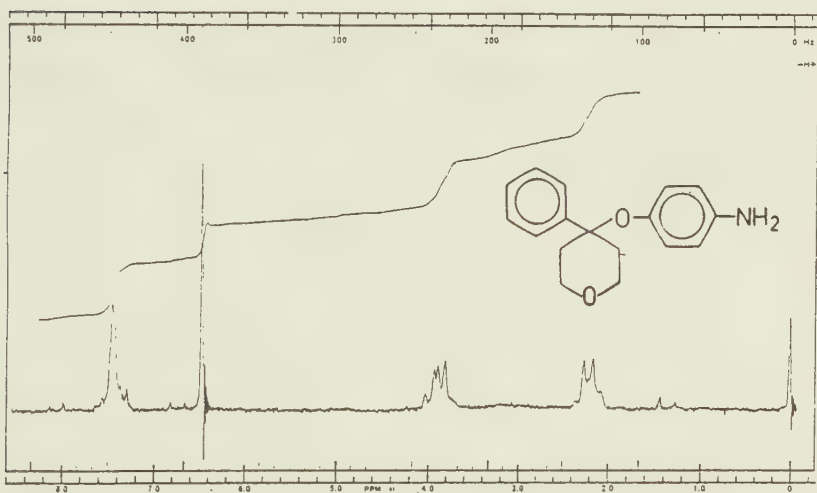


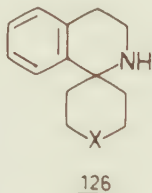
Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 124b (CDCl_3)

Das leichte Abspalten von 4-Aminophenol zeigt sich auch im Massenspektrum von 124b; in dem ein starker Peak bei m/e 161 das Abspalten von $\cdot\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}_2$ ($m/e = 108$) anzeigt, während der Molpeak bei $m/e = 269$ nicht aufzufinden ist.

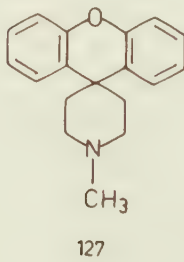
Die Reduktion der thioanalogen Verbindung 123c war - im Gegensatz zum Pyranderivat - erst nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden abgeschlossen, möglicherweise wegen der Inaktivierung des Katalysators durch den Thioether. 124a konnte nach dem gleichen Verfahren gewonnen werden (Reaktionszeit 3 Std.).

12. Synthese von Spiroverbindungen

Ob die Beweglichkeit des Benzolringes bei den in dieser Arbeit bisher beschriebenen Substanzen für die analgetische Wirkung von Bedeutung ist, wollte ich durch Synthese und Testung ringfixierter Derivate, z.B. Spiroverbindungen des Typs 126 feststellen.

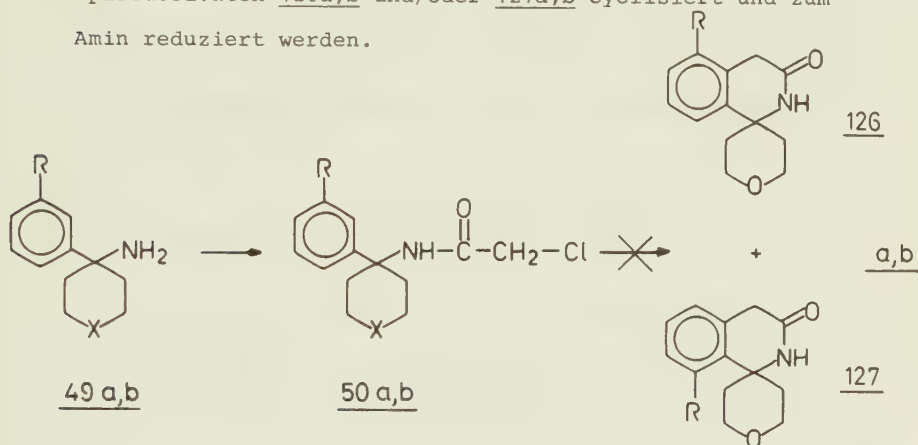


Analgetische Eigenschaften wurden bei dem Xanthenderivat 127 gefunden⁸⁶⁾.



12.1. Versuche zur Synthese von Spiropyrano-iso-chinoliner

Ausgehend vom Amin 49b wurde die Chloracetylverbindung 50b analog; 50a (S. 49) hergestellt. 50a,b sollten dann zu den Spiroderivaten 126a,b und/oder 127a,b cyclisiert und zum Amin reduziert werden.

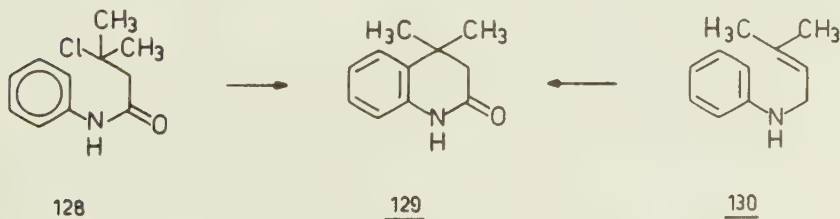


a : X = O, R = H

b : X = CH₂, R = OCH₃

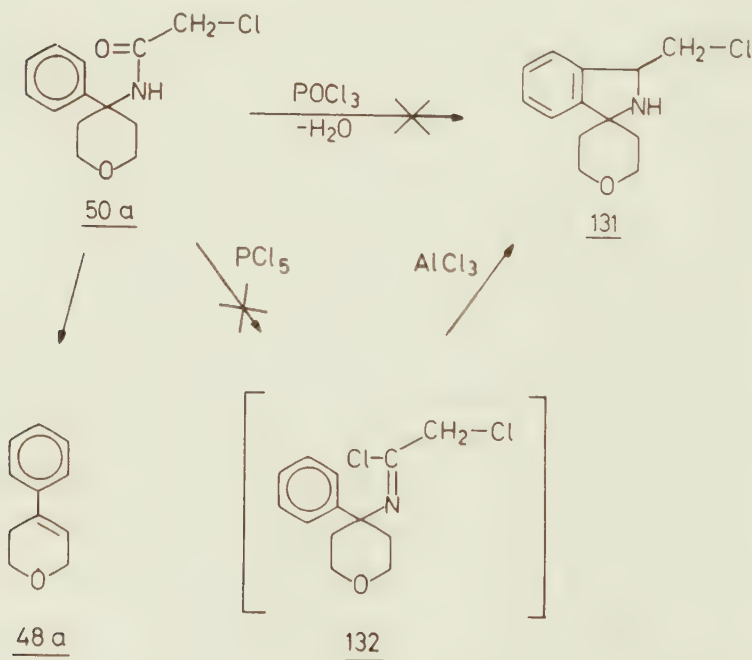
Vergleichbare Cyclisierungen sind mehrfach beschrieben worden, z.B. läßt sich das Tetralin aus 1-Chlor-4-phenylbutan in 50 prozentiger Ausbeute gewinnen⁸⁷⁾.

Die Cyclisierung des 3-Chlorpropionamids 128 zu 129 gelingt nur mit 27 % Ausbeute. Besser (mit 87 %), verläuft die Synthese von 129 durch den Einsatz des Olefins 130⁸⁸⁾.



Die Cyclisierung zu den Spiroverbindungen 126/127 mit AlCl_3 gelang weder in CS_2 oder CHCl_3 noch in höher siedenden Lösungsmitteln wie Ligroin oder Petroleum. Auch die Umsetzung mit dem m-Methoxyderivat 50b führte nicht zu einem Cyclisierungsprodukt.

Ich versuchte nun, auf einem anderen Weg zu einer Spiroverbindung zu gelangen: Durch die Anwendung der Bischler-Napieralski-Reaktion sollte aus 50a das Spiranderivat 131 entstehen.

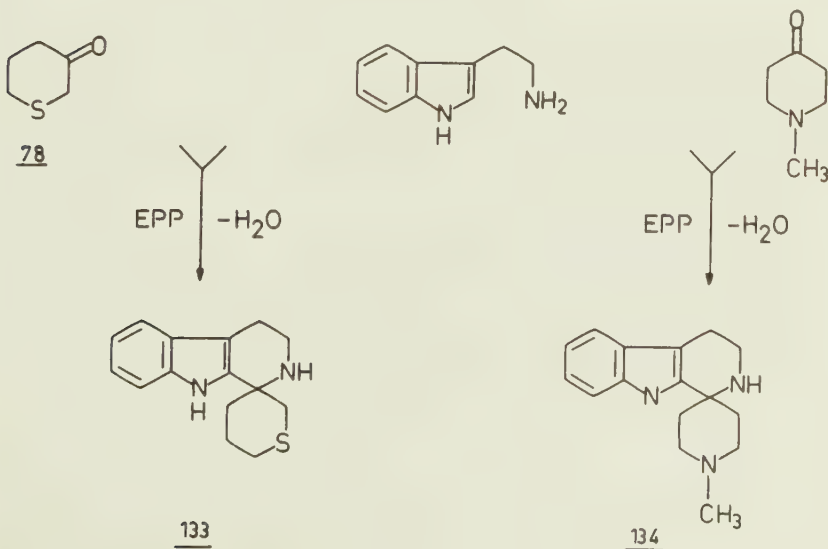


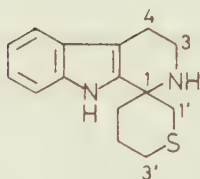
Mit POCl_3 war keine Reaktion zu beobachten.

Auch der Versuch, zunächst das Imidoylechlorid 132 nach einer Methode von Fodor⁸⁹⁾ herzustellen und dieses anschließend mit einer Lewisäure zu 131 zu cyclisieren, mißlang. Stattdessen isolierte ich nach PCl_5 -Zugabe und Aufarbeitung mit Wasser ein Spaltprodukt, dessen Struktur mir bereits bekannt war: Das 4-Phenyl-5,6-dihydropyran 48a (vgl. S. 23).

12.2. Spiroverbindungen der β -Carbolinereihe

Spiroverbindungen erhielt ich dann auf einem anderen Weg: Tryptamin reagiert mit Aldehyden oder α -Ketosäuren zu 1,2,3,4,-Tetrahydro- β -carbolenen⁹⁰⁾. Mit Polyphosphorsäureethylester (EPP)⁹¹⁾ als Kondensationsmittel ist auch die Reaktion von Tryptamin mit Ketonen möglich⁹²⁾. 78 kondensierte so mit Tryptamin unter Bildung des Racemats 133; mit N-Methyl-4-piperidon entstand 134.





133

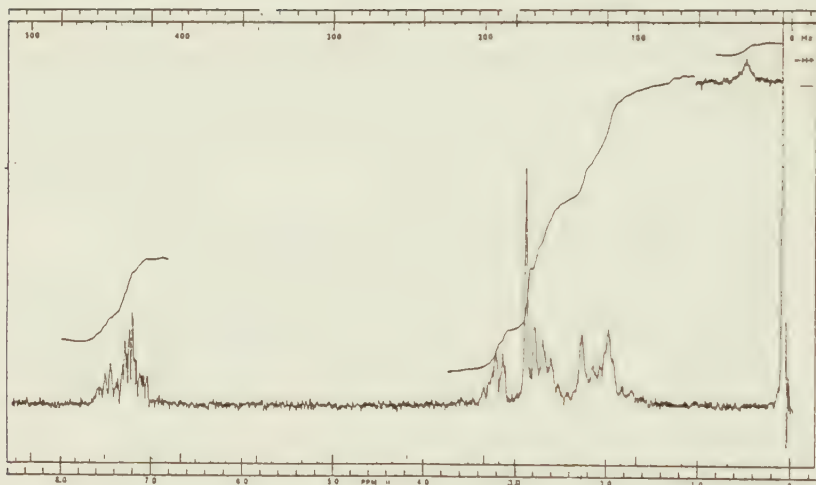


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von 133

Die NH-Gruppe des Tetrahydropyridinrings erscheint im ^1H -NMR-Spektrum als Singulett bei 2,17 ppm, das Proton am Indolstickstoff bei 8,40 ppm als breites Singulett. Beide Signale verschwinden nach D_2O -Zugabe. Der $1'\text{-C-CH}_2$ -Gruppe kann das Singulett bei 2,80 ppm zugeordnet werden. Die 3-C-CH_2 -Gruppe und die $3'\text{-C-CH}_2$ -Gruppe absorbieren im gleichen Bereich ($\delta = 2,36\text{-}2,90$ ppm, m, 4 H). Die beiden 4-C-Protonen erscheinen als Multiplett bei 2,98-3,33 ppm.

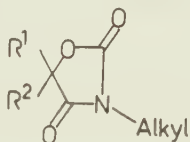
Beim Versuch, das Tetrahydro-4-pyranon in gleicher Weise umzusetzen, erhielt ich nur Zersetzungsprodukte, die nicht isoliert werden konnten.

Die Umsetzungen von Phenylethylamin mit heterocyclischen Ketonen gelang wegen der geringen Aktivität des Phenylethylamins nicht.

12.3. Spirocyclisch substituierte Hydantoine

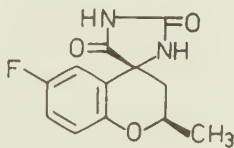
Nur wenige Spiroverbindungen zeigen analgetische Wirkung.

Bei Oxazolidin-2,4-dionen - Oxaanaloge von Hydantionen - fand man nach N-Alkylierung schmerzhlindernde Effekte, die der Stärke der Pyrazolon-Analgetika entsprechen. Außerdem besitzen sie antikonvulsive Eigenschaften.



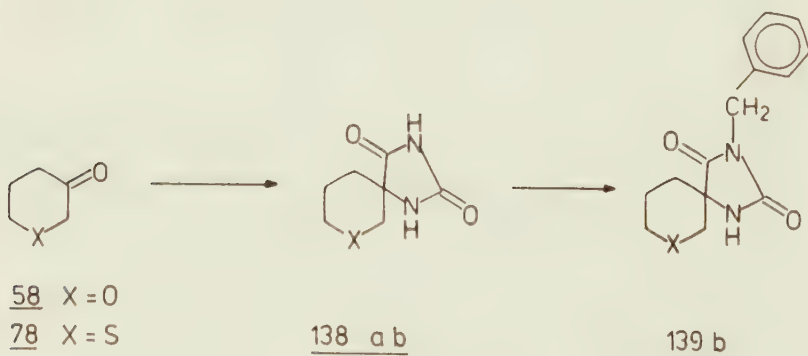
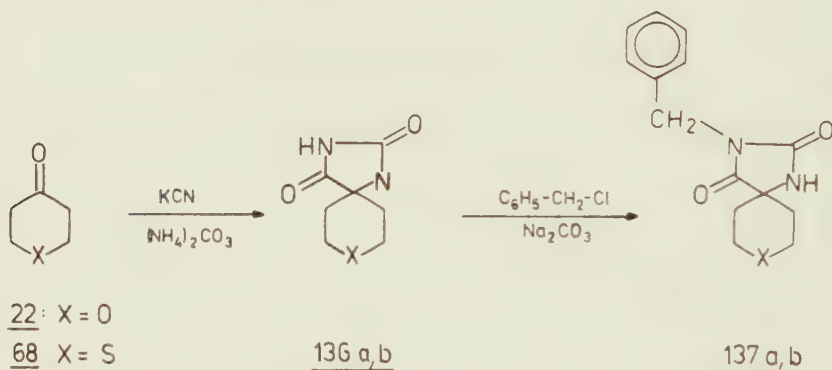
Eine antikonvulsive Wirkung ist auch bei Hydantoinen bekannt.

In neuerer Zeit wurde gefunden, daß das Spirohydantoin 135 eine starke Alduktase-Hemmwirkung besitzt⁹³⁾.



135

Hydantoine können durch die Bucherer-Bergs-Reaktion leicht aus Aldehyden und Ketonen erhalten werden⁹⁴⁾. Nach diesem Verfahren wurden 22 und 68 mit Kaliumcyanid und Ammoniumcarbonat zu den Hydantoinen 136a und b umgesetzt⁹⁵⁾. Nach dem gleichen Verfahren stellte ich die noch nicht beschriebenen Spirohydantoine 138a und b her.



a X = O
 b X = S

Nach Zusatz von Natriumcarbonat konnten die Spirohydantoine mit Benzylchlorid alkyliert werden.

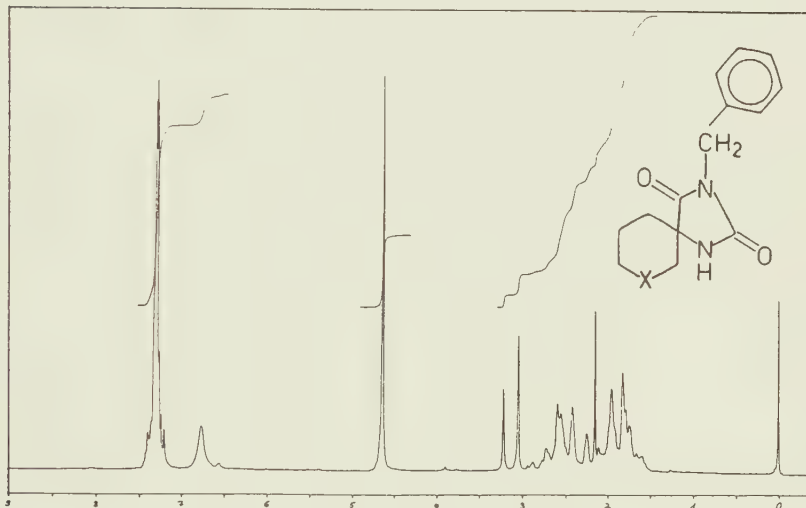


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von **139b** (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von **139b** erkennt man das NH-Proton als breites Singulett bei 6,76 ppm. Die $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ -Gruppe erscheint als Singulett bei 4,70 ppm. Auffallend ist das Dublett bei 3,13 ppm ($J = 14$ Hz), das dem equatorialen 10-C-Atom zugeordnet werden kann. Das axiale 10-C-Proton ergibt ein Dublett bei 2,51 ppm ($J = 14$ Hz). In diesem Bereich absorbieren auch die 8-C-Protonen (m, 2,35 - 2,82 ppm).

PHARMAKOLOGIE

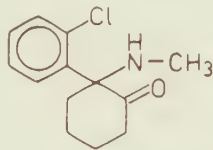
13.1 Phencyclidin, Synthese und Wirkung

Phencyclidin, das Ende der fünfziger Jahre als Anästhetikum und Analgetikum entwickelt wurde⁹⁶⁾, gehört mittlerweile zu den verbreitetsten Rauschgiftdrogen in den USA⁹⁷⁾. Es wird häufiger mißbraucht als LSD. Die Substanz wurde zufällig gefunden: Als Chemiker der Firma Parke Davis 1-Piperidino-cyclohexan-1-carbonitril (7) mit Phenylmagnesiumbromid umsetzten, erhielten sie nicht, wie gewünscht, das Keton 8, sondern 6 (vgl. S. 9)²⁹⁾. Die pharmakologischen Untersuchungen brachten ungewöhnliche Eigenschaften zu Tage: Neben einer starken analgetischen Wirkung (0,25 mg/kg s.c. beim Menschen) fand man beim klinischen Studium, daß die Substanz im Gegensatz zu anderen starken Analgetika, wie etwa den Opiaten, Atmungsfunktion, Herzschlag und Kreislauf nicht beeinflusste⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾. Bei dosisabhängigen Untersuchungen beobachtete man meistens zunächst eine zentrale Erregung, manchmal auch eine Beruhigung des Patienten, bei steigender Dosis Analgesie, dann Katalepsie und schließlich - in hohen Dosen - klonische Krämpfe.

Der Pharmakologe M. Johnson hielt PCP damals für die potenteste analgetische Substanz¹⁰¹⁾.

Bedenklich war allerdings die Amnesie, die bei allen Patienten nach der Operation zu beobachten war. Da Patienten unter PCP-Einfluß eher abwesend als bewußtlos erscheinen, bezeichnete man PCP und seine Derivate als "dissoziative Analgetika". Die Wirkungsursache soll auf einer Dissoziation der motorischen Körperfunktionen beruhen. Dies ist mit einer Bewegungslähmung vergleichbar^{102,103)}.

Unglücklicherweise fand man bei etwa einem Drittel der Patienten als Nebenwirkungen Angstsyndrome und Halluzinationen in der Erholungsphase des analgetischen Stadiums^{104,105}, was schließlich dazu führte, daß PCP nicht in den Handel kam. Ein PCP-Derivat, das Ketamin, wird heute in der Neuroleptanalgesie eingesetzt.



Ketamin

In der Veterinärmedizin wurde Phencyclidin (Sernylan^R) als Anästhetikum längere Zeit eingesetzt^{106,107}, bis es sich Ende der sechziger Jahre in den USA unter dem Namen "Angels dust" und anderen Synonymen zu einer der berüchtigtsten Rauschgiftsubstanzen entwickelte^{108,109}. Die Substanz kann geschnupft oder, in Lösung, auf Tabakblätter, Petersilie u.ä. aufgesprüht, geraucht werden¹¹⁰.

Rauschzustände äußern sich in Bewußtseinsspaltung, Halluzinationen und einem Verlust an Raum- und Zeitgefühl. Außerdem lassen sich Angst und Desorientierung beobachten und häufig kommt es zu gefährlichen Aggressionen und kriminellen Handlungen. Darüber hinaus wird von Depressionen berichtet, die über einen ungewöhnlich langen Zeitraum, oftmals Wochen, anhalten. Trotz dieser unangenehmen psychotischen Wirkungen findet Phencyclidin immer größere Verbreitung.

13.2. Neuropharmakologie

Diese ungewöhnlichen Wirkungen des PCP führten zur Suche nach den auslösenden Faktoren.

Die Beeinflussung des Neurotransmittersystems durch Phencyclidin wurde bei in vitro Versuchen an peripheren Geweben deutlich: Die neuronale Konzentration von Noradrenalin, Dopamin¹¹¹⁾ und 5-Hydroxytryptamin¹¹²⁾ wird durch PCP erhöht, wahrscheinlich durch kompetitive Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme am synaptischen Spalt¹¹³⁾, wobei zu beachten ist, daß andere Substanzen, die eine Aufnahme der Amine im Neurotransmittersystem hemmen, wie z.B. die tricyclischen Antidepressiva, keine dem PCP vergleichbare psychotomimetische Wirkung zeigen¹¹²⁾. Maayani und Mitarb. führten die Ursache der psychotomimetischen Wirkung des PCP auf anticholinerge Effekte durch direkte Interaktion mit dem Muskarinrezeptor zurück¹¹⁴⁾; nach Meltzer und Stahl¹¹⁵⁾ sollen Ungleichgewichte zwischen Dopamin und Acetylcholin zu psychotischen Veränderungen führen.

13.3. Rezeptorbindungsstudien

Die Effekte des PCP auf das ZNS zeigen ein weites Spektrum an Aktivitäten mit Unterschieden bei einzelnen Tierarten und beim Menschen. Dies läßt den Schluß zu, "daß mehrere biochemische Aktionen auf verschiedenen Ebenen ablaufen könnten, denen eine spezifische PCP-Bindung im Gehirn übergeordnet ist"¹¹⁶⁾.

1979 fanden Zukin und Zukin¹¹⁷⁾ Bindungsstellen im Rattenhirn für PCP. Maayani und Weinstein hielten die Ergebnisse zunächst für fehlerhaft und sahen die bei der "rapid filtration-Methode" eingesetzten Filtermaterialien als die gefundenen PCP-Bindungsstellen an¹¹⁸⁾. Vincent und Mitarb. konnten dies aber widerlegen¹¹⁹⁾. Schließlich wiesen Pert und Mitarb. PCP-Bindungsstellen mit tritiumempfindlichen Filmen nach, ohne daß dabei Filtermaterialien verwendet wurden¹²⁰⁾. Von Martin und Mitarb. wurde eine Verdrängung von markiertem Dihydromorphin¹²³⁾ und von Itzak und Mitarb. eine Verdrängung von Naloxon¹²⁴⁾ im Rattenhirn durch PCP nachgewiesen. Da in vivo die Wirkung des PCP nicht durch Naloxon aufgehoben wird¹²⁴⁾ (siehe auch S. 98), und Morphin, Naloxon und Opiatpeptide ³H-PCP auch in vitro in hohen Konzentrationen nicht verdrängen können¹²⁰⁾, ist die Frage einer Opiatrezeptorbindung bis heute nicht eindeutig beantwortet worden.

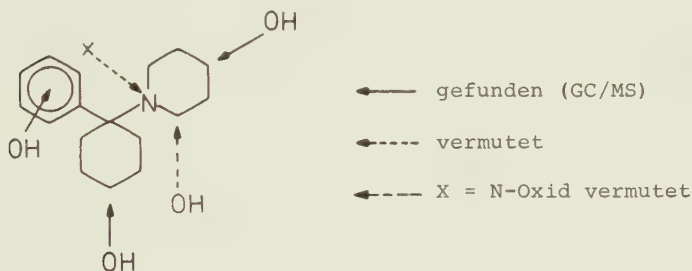
Geklärt scheint, daß bestimmte psychotomimetisch wirkende Benzomorphone (wie z.B. Ethyl-ketocyclazocin¹²³⁾) die als σ -Opiate eingestuft werden (also vorwiegende Affinität zum σ -Rezeptor besitzen¹²³⁾) und die in vivo PCP-ähnliches Verhalten auslösen, Phencyclidin aus seiner Verbindung verdrängen können¹²⁰⁾. Ebenso kann PCP den ³H-markierten σ -Prototypagonisten N-Allylnormetazocin (SKF 10.047), dessen Bindung gegen Morphin resistent ist^{120,124)}, vom Rezeptor verdrängen.

Aufgrund dieser Interaktionen scheint es, daß σ -Rezeptoren

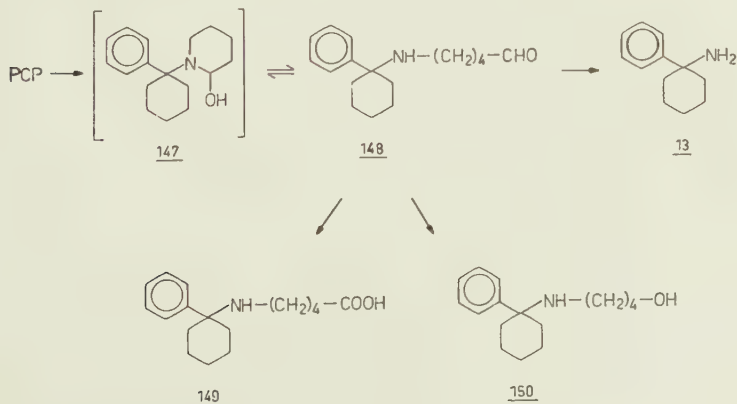
und PCP-Bindungsstellen gleich sind oder eine enge Verwandtschaft haben, jedoch nicht zu den Opiatrezeptoren zu zählen sind^{120,125,126}).

13.4. Metabolismus

PCP kann mit Hilfe von Enzymen des endoplasmatischen Reticulums der Leber oxidiert werden. Eine Hydroxylierung an allen 3 Ringen wurde beschrieben¹²⁷⁻¹²⁹).



Wahrscheinlich erfolgt sekundär der Abbau zur γ -Aminosäure 149¹³⁰⁾, die im menschlichen Urin nachgewiesen wurde¹³¹⁾ und mittlerweile als Hauptmetabolit angesehen wird¹³⁰⁾.



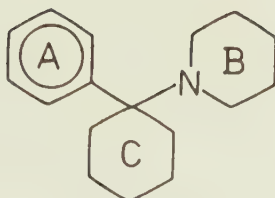
Alle bisher gefundenen Metaboliten zeigten eine geringere ZNS-Aktivität als PCP selbst.

13.5. Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die vielfältigen und eigenartigen Wirkungen des PCP führten dazu, daß man auch die Eigenschaften von PCP-Derivaten untersuchte, um Hinweise auf den Wirkmechanismus zu erhalten, da bisher noch kein Antagonist gefunden wurde.

Strukturveränderungen sind durch Austausch der Ringe A,B,C möglich sowie durch Einführung von Substituenten an diesen Ringen.

In Abb. 22 sind bisher bekannte Struktur-Wirkungsbeziehungen bezüglich der ZNS-Aktivitäten dargestellt, wobei die unterschiedlichen Testmethoden nur eine ungefähre Einordnung zulassen¹³²⁾ (PCP = 1, nicht berücksichtigt sind qualitative Wirkungsänderungen).



A

PCP

B

3



1,5



3

3-NH₂-C₆H₅-

2

3-OH-C₆H₅-

1,7

3-CH₃O-C₆H₅-

-NH-C₂H₅

2



1,5

-NH-CH₂-CH=CH₂

1

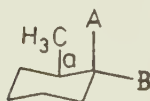
Austausch von Piperidin durch Piperazine, cycl. oder offenkettige Amine führt zu geringerer Aktivität.

Alkylsubstituenten; Substituenten in 4-Stellung u. Halogensubstituenten von Ring A führen zu abgeschwächter Wirkung.

C



1,4



1,1

Sonstige Substituenten bzw. Veränderung der Ringgröße ergeben Wirkungsabschwächung (2-Adamantan statt Cyclohexan = Affinität zum Muskarinrezeptor: x 10).

14. Untersuchungen an heteroanalogen PCP-Derivaten

Strukturelle Veränderungen des PCP-Moleküls haben bisher nicht zu einer Trennung von Analgesie und psychotomimetischer Wirkung geführt.

Hinsichtlich der Cycloalkanringgröße hatte sich für die analgetische Wirkung der Cyclohexanring als optimal erwiesen¹³³⁾. Der Einbau eines zweiten basischen Zentrums in den Cycloalkanring hatte offensichtlich eine Verminderung der Analgesie zur Folge⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Bei der Untersuchung von heteroanalogen PCP-Derivaten interessierte mich daher vor allem der Einfluß des Tetrahydropyranrings (THP-Ring) und Tetrahydrothiopyranrings (THTP-Ring) auf die pharmakologischen - besonders die analgetischen und psychotomimetischen - Eigenschaften des Phencyclidins (vgl. auch Kapitel 2).

Die pharmakologischen Ergebnisse sind in den Tabellen 5 - 10 zusammengefaßt.

14.1. Auswahl der Versuchsmodelle

Die zu prüfenden Verbindungen wurden in einem Testverfahren untersucht, bei dem neben toxischen Effekten insbesondere analgetische und lokalanästhetische Wirkungen sowie erregende oder sedierende Eigenschaften berücksichtigt wurden:

1. Verhaltenstest nach Irwin¹³⁴⁾
2. Motilitätsmessung

3. Prüfung auf analgetische Wirkung
 - a) Writhing-Test
 - b) Hot-Plate-Test
4. Naloxonantagonismus
5. Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung
(Infiltrationsanästhesie)
6. Beeinflussung der Barbituratnarkose
7. Reserpinumkehrtest

Am Anfang der Untersuchungen stand der Verhaltenstest nach Irwin, sowie die Messung der Spontanmotilität im Lichtschränkenkäfig. Diese konventionellen Methoden sollten im Vergleich mit PCP eine Abschwächung oder Verstärkung der psychotomimetischen Effekte erkennen lassen. Vom PCP ist bekannt, daß bei Mäusen schon in sehr niedrigen Dosierungen (5 mg/kg) Hyperaktivität, Manegelaufen und Koordinationsstörungen zu beobachten sind - unerwünschte Begleiterscheinungen der in dieser Dosierung schon vorhandenen Analgesie¹³⁵⁾.

Zur Prüfung auf analgetische Wirksamkeit wurden Writhing-Test und Hot-Plate-Test gewählt, da durch diese Methoden bei den hier dargestellten Heteroanalogen eine gute Vergleichsmöglichkeit zu den in der Literatur beschriebenen Strukturvariationen (siehe S. 91) möglich sein sollte und diese Methoden erprobt und praktikabel sind.

Ferner wurde geprüft, ob die gefundenen analgetischen Eigenschaften mit Naloxon antagonisiert werden können.

Solche Untersuchungen sind bei verschiedenen PCP-Derivaten bereits durchgeführt worden (und zwar in vivo¹²²) als auch in vitro¹²⁰).

Für das Screening auf lokalanästhetische Wirkung beschränkte ich mich auf die Infiltrationsanästhesie-Methode, da die Substanzen beim Tier wie beim Menschen in gleichen Konzentrationen wirken, während Schleimhaut- und Leitungsanästhesie beim Menschen im Vergleich zum Tierversuch höhere Konzentrationen erfordern.

Die Prüfung auf Beeinflussung der Barbituratnarkose und der Reserpinumkehrtest wurde auf einige ausgewählte Vertreter beschränkt.

14.2. Verhaltenstest nach Irwin

Bei diesem Test bewirkten einige Substanzen bereits in niedriger Dosierung zentrale Erregung: Bei den Oxaanalogen 24 und 39 aus der 4-THP-Reihe sowie 61 und 65 aus der 3-THP-Reihe war schon bei einer Dosis von 25 mg/kg s.c. eine zentrale Erregung zu beobachten, die jedoch nicht von Koordinationsstörungen begleitet war wie beim PCP in gleicher Dosierung.

Motorische Inkoordination wurde erst bei einer Dosissteigerung auf 50 mg/kg s.c. festgestellt, und zwar in der 4-substituierten TH-Pyran-Reihe bei 24, 39 und 41; in der 3-substituierten TH-Pyran-Reihe waren nur bei 61 leichte Koordinationsstörungen zu beobachten. Ataxie war nicht zu erkennen.

Tetrahydro-thiopyran-Derivate waren bis 100 mg/kg s.c. unwirksam.

Auch die Azaanaloge Verbindung 90 war bei 25 mg/kg s.c. im Verhaltenstest unwirksam; 50 mg/kg führten sogar, anders als bei den Oxaderivaten zu einer leichten Sedierung (siehe Tab. 5).

14.3. Motilitätsmessung

Die Spontanmotilität wurde im Lichtschrankenkäfig über eine Dauer von 2 h aufgezeichnet. Dabei erwiesen sich die Substanzen, die zuvor im Irwin-Screening zentral erregend wirkten, erwartungsgemäß als motilitätssteigernd. Dazu gehörten bei den oxaanalogen Verbindungen 24 und 39 sowie 61 und 65. Das 3-Methoxyphenyl-Derivat 41, die am stärksten analgetisch wirkende Verbindung (siehe Tab. 7, S. 105) zeigte in dieser Dosierung weder zentrale Erregung im Verhaltenstest noch eine Steigerung der Laufaktivitäten.

In der TH-Thiopyran-Reihe bewirkten lediglich die 3-substituierten Derivate 87 und 88 in einer Dosis von 100 mg/kg s.c. eine leichte Steigerung der Laufaktivität, wobei Piperidinring (87) oder Pyrrolidinring (88) zu gleicher Wirkung führen.

Wie im Verhaltenstest zeigt auch hier das Azaderivat 90 im Gegensatz zu den Oxa- und Thiaderivaten eine leichte Senkung der Spontanmotilität.

Substanz 43, die statt eines Phenylrings einen aliphatischen Substituenten besitzt, führte in einer Dosis von 100 mg/kg s.c. zu zentralen Krämpfen.

Enantiomerentrennung:

Im Motilitätstest war bei 50 mg/kg s.c. nur beim (-)-Enantiomeren eine gesteigerte Laufaktivität wie beim Racemat erkennbar. Bei gleicher Dosierung (+)-61 verhielten sich die Tiere normal (siehe Tab. 6, S. 104).

14.4. Analgesietest

Die dargestellten Substanzen wurden zunächst in einem Auswahlscreening auf ihre analgetische Potenz hin untersucht und für die wirksamsten Verbindungen dann die ED₅₀-Werte bestimmt (Tabelle 7). Dabei waren alle neuen Substanzen, wie PCP selbst, im Hot-Plate-Test unwirksam; im Writhing-Test zeigten dagegen einige Substanzen eine starke schmerzlin-dernde Wirkung.

a) 4-Substituierte PCP-Heteroanaloge

Unter den 4-substituierten TH-Pyranen waren das 3-Methoxyphenyl-Derivat 41, das Phenyl-Derivat 24 und die Thienyl-Verbindung 39 im Writhing-Test am wirksamsten. Die ED₅₀-Werte lagen bei subcutaner Applikation bei 18,1 mg/kg, 25 mg/kg bzw. 64,5 mg/kg.

41 und 24 erreichen damit zwar nur etwa 1/6 bzw. 1/9 der analgetischen Potenz des PCP, zeigen jedoch nicht die beträchtlichen Koordinationsstörungen wie die Modellsubstanz PCP.

Die wirksamste Verbindung dieser Reihe war das 3-Methoxyphenyl-Derivat 41. Dies stimmt überein mit früheren Untersuchungen an entsprechenden Cycloalkylverbindungen, bei denen ebenfalls durch die Einführung eines Methoxyrestes in Meta-Position eine deutliche Wirkungssteigerung erzielt wurde¹³²⁾. Bei der Untersuchung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen wurde die gleiche Beobachtung gemacht⁷⁹⁾ (vgl. auch S. 121).

Auffällig ist, daß durch die Verschiebung des Methoxylrestes in die para-Stellung die Analgesie merklich abnimmt (vgl. Tab. 8). Der Methoxylrest in Meta-Stellung hat also erhebliche Bedeutung für die analgetische Wirkung dieser Substanzklasse.

Im Vergleich zu den Tetrahydropyran-Derivaten zeigten die thioanalogen Verbindungen eine deutliche Minderung der analgetischen Eigenschaften.

Wie in den zuvor beschriebenen Untersuchungen unterschied sich die Azaanaloge Verbindung 90 von den Oxaderivaten; im Writhing-Test war die Verbindung unwirksam.

b) 3-Substituierte PCP-Heteroanaloge

In der Reihe der 3-substituierten PCP-Heteroanalogen ließ sich bei den Oxaderivaten eine geringe Abschwächung der analgetischen Wirkung im Vergleich zu den in 4-Stellung substituierten Derivaten feststellen. Die Einführung eines Methoxysubstituenten in die 3-Stellung des Phenylrings führte auch hier zu einer Wirkungssteigerung.

Thio- und Azaderivate zeigten bis 100 mg/kg s.c. keine Analgesie.

c) Enantiomerentrennung von (+)-61

Im Writhing-Test konnte ein Unterschied in der analgetischen Wirkung nicht festgestellt werden. Bei einer Dosierung von 50 mg/kg s.c. zeigte sowohl (+)-61 als auch (-)-61 eine Analgesie, die der des Racemats entspricht; bei 25 mg/kg s.c. wurde bei (+)-61 eine Hemmwirkung der typischen Streckbewegungen von 54 %, und bei (-)-61 eine Hemmung von 48 % ermittelt (ED₅₀-Werte stehen noch aus). (Racemat: ED₅₀ = 34,0 mg/kg s.c.). s.c.).

d) Naloxonantagonismus

Bei keiner der hier beschriebenen Verbindungen konnte in vivo die analgetische Wirkung mit Naloxon antagonisiert werden.

14.5. Prüfung auf lokalanästhetische Wirkung

Bei der Prüfung einer Auswahl der THP- und THTP-Derivate auf infiltrationsanästhetische Wirkung mit der Quaddelmethode an Meerschweinchen zeigten die Verbindungen, die sich als motilitätssteigernd und analgetisch gut wirksam erwiesen hatten, lokalanästhetische Effekte, die denen des Procains überlegen sind. Das 3-Methoxyphenyl-Derivat 65 war auch hier die wirksamste Verbindung in der 3-THP-Reihe. Eine Ausnahme bildete das 3-Methoxyphenyl-Derivat der 4-Tetrahydropyran-Reihe, das eine vergleichsweise schwache lokalanästhetische Wirkung erkennen ließ (siehe Tab. 9).

14.6. Beeinflussung der Barbituratnarkose und Reserpinumkehrtest

Trotz der bei den Verhaltens- und Motilitätsuntersuchungen festgestellten zentralerregenden Wirkung war eine Beeinflussung der Barbituratnarkose durch die Testsubstanzen nicht zu beobachten.

Im Reserpinumkehrtest wurde 41, die interessanteste Verbindung der dargestellten PCP-Derivate, auf antidepressive Eigenschaften geprüft. 41 antagonisierte die Tetrabenazin-induzierte Miosis vollständig, teilweise auch die Katalepsie. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung stehen noch aus.

14.7. Amino-acetamido-tetrahydropyrane

Von den lokalanästhetikaähnlichen Amiden (vgl. Kapitel 8) war 109 a in einer Dosierung von 1 % wirksam. Anaesthesiedauer 75 min (zum Vergleich: 1 proz. Procainlösung: 20-35 min)

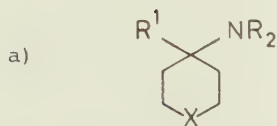
109a

Alle Substanzen dieser Reihe zeigten im Writhing- und Hot-Plate-Test keine analgetischen Eigenschaften.

109 a war im Motilitätstest die am schwächsten sedierend wirkende Substanz dieser neuen Substanzklasse.

Die übrigen, stärker sedierend wirkenden Substanzen (vgl. Tab. 10), waren in der Konzentration von 1 % nicht infiltrationsanästhetisch wirksam.

Tab. 5: Verhaltenstest an Mäusen (modif. Irwin-Screening)
mit Phencyclidin-Derivaten



MI = Motorische Inkoordination

ZE = Zentrale Erregung

S = Sedierung

Subst.-				25 mg			50 mg			100 mg		
Nr.	X	R ¹	R ₂	S	MI	ZE	S	MI	ZE	S	MI	ZE
24	-O-		(CH ₂) ₅			+		+	+		++	+++
39	-O-		(CH ₂) ₅			+		+	++		++	+++
37	-O-		(CH ₂) ₄									unwirksam
40	-O-		(CH ₂) ₄									unwirksam
41	-O-		(CH ₂) ₅					+	++		+	+++
42	-O-		(CH ₂) ₅						+			+
38	-O-											
43	-O-	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₅						+		+	+++ Zent: Krämpf
90	-N-CH ₃		(CH ₂) ₅					+			+	
PCP	-CH ₂ -		(CH ₂) ₅	+++	+++							

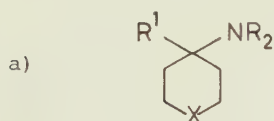
Fortsetzung Tab. 5



Subst.- Nr.	X	R ¹	R ₂	25 mg			50 mg			100 mg/kg		
				S	MI	ZE	S	MI	ZE	S	MI	ZE
61	-O-		(CH ₂) ₅			+		+	++		+	+++
62	-O-		(CH ₂) ₄						+		+	++
65	-O-		(CH ₂) ₅			+			++			++
63	-O-		(CH ₂) ₅									+
64	-O-		(CH ₂) ₄									+
86	-S-		(CH ₂) ₅									+
87	-S-		(CH ₂) ₅									+
88	-S-		(CH ₂) ₄									+
93	-N-Bz		(CH ₂) ₅									-

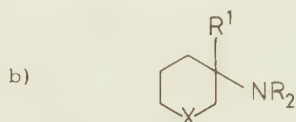
Die Substanzen wurden in 0,9 NaCl-Lsg. gelöst oder in 0,5 % Traganth suspendiert.

Tab. 6: Spontanmotilität, gemessen an Mäusen im Lichtschranken-
käfig (modifiziert nach Dews¹³⁶⁾)



Subst.-		R ¹	R ₂	Dosis mg/kg	Wirkungsquotient* nach			
Nr.	X				30	60	90	120 min.
24	-O-		(CH ₂) ₅	25	1,69	1,66	1,60	1,53
				50	2,11	2,20	2,21	2,26
39	-O-		(CH ₂) ₅	25	1,31	1,45	1,40	1,36
				50	2,39	2,36	2,19	2,08
37	-O-		(CH ₂) ₄	100	1,28	1,30	1,28	1,31
39	-O-		(CH ₂) ₅	100	1,21	1,19	1,23	1,25
41	-O-		(CH ₂) ₅	25	0,71	0,86	0,93	0,94
				50	1,68	1,92	2,12	2,05
43	-O-	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₅	50	1,31	1,29	1,30	1,24
42	-O-		(CH ₂) ₅	50	1,11	1,15	1,04	1,19
71	-S-		(CH ₂) ₅	100	0,94	1,01	1,11	1,20
90	-N-CH ₃		(CH ₂) ₅	50	0,78	0,73	0,77	0,78
				75	0,70	0,68	0,68	0,71

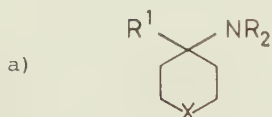
Fortsetzung Tab. 6



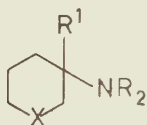
Subst.- Nr.	X	R ¹	R ₂	Dosis mg/kg	Wirkungsquotient nach			
					30	60	90	120 min.
61	-O-		(CH ₂) ₅	25 50	1,52 2,10	1,68 2,54	1,61 2,75	1,70 2,88
(-) -61	-O-			50	2,32	2,76	2,46	2,86
(+) -61	-O-			50	1,07	1,06	1,11	1,10
62	-O-		(CH ₂) ₄	50 100	1,51 2,00	1,70 2,73	1,64 2,69	1,59 2,54
65	-O-		(CH ₂) ₅	25 50	1,70 2,13	1,59 2,50	1,57 2,29	1,60 2,23
63	-O-		(CH ₂) ₅	100	1,23	1,25	1,29	1,22
64	-O-		(CH ₂) ₄	100	1,17	1,36	1,24	1,27
87	-S-		(CH ₂) ₅	100	1,14	1,26	1,29	1,24
88	-S-		(CH ₂) ₄	100	1,19	1,27	1,29	1,30
86	-S-		(CH ₂) ₅	100	0,98	1,02	1,15	1,14
93	-N-Bz		(CH ₂) ₅	100	1,09	1,02	0,96	0,97

* Definition siehe pharmakolog. Methodik S.207

Tab. 7: ED₅₀-Werte Writhing-Test (Maus) bei Phencyclidin-Analogen
(mg/kg mit Vertrauensgrenzen $p < 0,05$)



Subst.				Lösung	ED ₅₀ -Werte s.c.	
Nr.	X	R ₁	R ₂			
24	-0-		(CH ₂) ₅	0,9 % NaCl Lsg.	25,0	(21,0 - 33,8)
39	-0-		(CH ₂) ₅	"	64,5	(57,1 - 78,0)
41	-0-		(CH ₂) ₅	"	18,1	(13,0 - 22,8)



61	-0-		(CH ₂) ₅	"	34,0	(26,2 - 40,0)
62	-0-		(CH ₂) ₄	"	69,0	(64,2 - 79,0)
65	-0-		(CH ₂) ₅	"	29,2	(24,8 - 33,5)

Tab. 8: Analgetische Wirkung von PCP-Analogen im Writhing-Test,
von denen keine ED₅₀-Werte bestimmt wurden

Subst. Nr.	Dosis mg/kg	Anzahl d. Streckbewegungen ($\pm$ SE)		% Hemmung
		Therapie	Tageskontrolle	
90	75	7 $\pm$ 3,5	23 $\pm$ 3,0	70
43	25	16 $\pm$ 1,8	27 $\pm$ 3,3	41
	50	12 $\pm$ 2,0	"	56
37	50	14 $\pm$ 3,1	28 $\pm$ 4,3	54
	100	10 $\pm$ 3,0	"	64
40	50	10 $\pm$ 1,9	24 $\pm$ 2,5	58
	100	6 $\pm$ 3,4	"	75
38	100	25 $\pm$ 2,3	26 $\pm$ 2,0	4
42	50	18 $\pm$ 3,5	23 $\pm$ 2,2	22
71	100	27 $\pm$ 2,5	32 $\pm$ 3,2	13

Tab. 8 Fortsetzung

Subst. Nr.	Dosis mg/kg	Anzahl d. Streckbewegungen* Therapie	(+SE) Tageskontrolle	% Hemmung
93	100	29 $\pm$ 1,9	28 $\pm$ 2,1	0
86	50	19 $\pm$ 2,4	24 $\pm$ 3,0	21
	100	15 $\pm$ 3,5	"	38
(-) 61	25	18 - 2,0	33 + 2,8	48
	50	-	49 $\pm$ 5,1	100 !
(+) 61	25	15 - 1,9	49 $\pm$ 5,1	54
	50	-	49 $\pm$ 5,1	100 !
63	100	20 $\pm$ 2,0	28 $\pm$ 3,2	29
64	100	19 $\pm$ 2,3	25 $\pm$ 1,9	24
87	100	23 $\pm$ 1,7	29 $\pm$ 2,8	21
88	100	23 $\pm$ 1,5	27 $\pm$ 2,6	15

* Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

** $\frac{\text{Kontrollgruppe} - \text{Therapiegruppe}}{\text{Kontrollgruppe}} \times 100$

cave: Die Tiere zeigten bei den wirksamen Verbindungen wie z.B. 90 zwar teilweise nicht mehr die typischen Streckbewegungen, was sich in teilweise hohen Prozentzahlen ausdrückt, sind jedoch offenbar trotzdem nicht schmerzfrei. Eingezoogene Flanken und Buckelbildung sind nach wie vor zu sehen.

Dies war anders bei den Substanzen der Tabelle 7: Hier zeigten sich die Tiere völlig normal.

Tab. 9: Infiltrationsanästhesie an der Meerschweinchenquaddel
bei Phencyclidin-Analogen

a)

Verb. Nr.	X	R ₁	R ₂	Lösung %	Anaesthesiedauer min
--------------	---	----------------	----------------	-------------	-------------------------

24	-O-	(CH ₂) ₅	0,1 0,25 0,5 1	- 40 60 90
----	-----	---------------------------------	-------------------------	---------------------

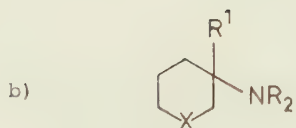
39	-O-	(CH ₂) ₅	0,1 0,5 1	- 20 60
----	-----	---------------------------------	-----------------	---------------

90	-N-CH ₃	(CH ₂) ₅	0,1 0,5 1	- - -
----	--------------------	---------------------------------	-----------------	-------------

41	-O-	(CH ₂) ₅	0,1 0,5 1	- - 10
----	-----	---------------------------------	-----------------	--------------

40	-O-	(CH ₂) ₄	1	-
----	-----	---------------------------------	---	---

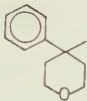
37	-O-	(CH ₂) ₄	1	-
----	-----	---------------------------------	---	---



Subst.	X	R ¹	R ₂	Lösung %	Anästhesiedauer min
				bzw. Susp.	
61	-O-		(CH ₂) ₅	0,1 0,25 0,5 1	- 55 90
93	-N-Bz		(CH ₂) ₅	1	-
86	-S-		(CH ₂) ₅	1	-
62	-O-		(CH ₂) ₄	0,1 0,5 1	- 30 65
65	-O-		(CH ₂) ₅	0,1 0,5 1	55 65 90
63	-O-		(CH ₂) ₅	1	-
64	-O-		(CH ₂) ₄	1	-
PCP	—	—	—	0,1	40
Procaïn	—	—	—	1	20-35

Tab. 10:

Motilitätsmessung

Verb. Nr.	 $\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \end{matrix}$	Dosis mg/kg	Wirkungsquotient** nach			
			30	60	90	120 min
109a	$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$	50	0,91	0,93	0,87	0,88
		100	0,74	0,65	0,66	0,68
109b	$\text{R} = (\text{CH}_2)_5$	50	0,81	0,82	0,79	0,79
		100	0,54	0,49	0,52	0,55
109c	$\text{R} = (\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$	50	0,61	0,67	0,57	0,68
		100	0,30	0,32	0,24	0,38
109d	$\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	50	0,78	0,76	0,75	0,76
		100	0,40	0,39	0,41	0,43

* wurde als Base getestet

** Definition: s. Exp. Teil

15. Opiatrezeptor-Bindungstest - Untersuchung an Rattenhirnhomogenaten

Die Bindungsstudien wurden nach einem von Pert und Snyder¹³⁷⁾ publizierten und von Arens und Mitarb.¹³⁸⁾ modifizierten Verfahren durchgeführt. Dabei wird geprüft, ob eine Wechselwirkung der Testsubstanz mit der Opiatbindungsstelle vorliegt, und zwar durch Verdrängung eines radioaktiven Liganden (z.B. ³H-Naloxon) aus der spezifischen Bindung am Opiatrezeptor.

Nach Pert und Snyder¹³⁹⁾ kann außerdem durch Bindungsstudien in An- oder Abwesenheit von Natriumchlorid bestimmt werden, ob es sich bei den getesteten Substanzen um Agonisten oder Antagonisten handelt.

15.1. Bestimmung der Naloxonstandardkurve zur Ermittlung des IC₅₀-Wertes für unmarkiertes Naloxon

Zunächst wurde eine Naloxonstandardkurve aufgenommen, wobei die Verdrängung von ³H-Naloxon aus der Rezeptorbindung durch unmarkiertes Naloxon bestimmt wurde. Der IC₅₀-Wert wurde aus der Standardkurve ermittelt: IC₅₀-Wert Naloxon = 1 nM; Na-shift: 1,5*. Die IC₅₀-Werte stimmten in den vier unabhängig voneinander durchgeführten Tests genau überein und entsprechen den Literaturangaben¹⁴⁰⁾.

* IC₅₀-Wert: Konzentration der Substanz, die die spezifische ³H-Naloxonbindung um 50 Prozent verdrängt.

Na-shift: siehe S. 117

15.2. Untersuchung der Verdrängung von ^3H -Naloxon aus der spezifischen Bindung durch Testsubstanzen

Beim Substanzscreening wurden anstelle des unmarkierten Naloxons die Prüfsubstanzen mit zwei Konzentrationen (5×10^{-8} und 5×10^{-6}) eingesetzt und die Verdrängung von ^3H -Naloxon bestimmt. Pro Test wurde von jeder Probe eine Dreifachbestimmung angesetzt. Jeder Test wurde vierfach durchgeführt und aus den Ergebnissen der Mittelwert bestimmt.

Tab. 11:

Sübstanz- Nr.	Konzentration im Test [M]	Verdrängung des ³ H-Naloxons [%]
PCP	5×10^{-8}	31
PCP	5×10^{-6}	48
24	5×10^{-8}	21
24	5×10^{-6}	32
61	5×10^{-8}	35
61	5×10^{-6}	47
(+) -61	5×10^{-8}	9
(+) -61	5×10^{-6}	22
(-) -61	5×10^{-8}	42
(-) -61	5×10^{-6}	48
62	5×10^{-8}	27
62	5×10^{-6}	44
65	5×10^{-8}	25
65	5×10^{-6}	43
90	5×10^{-8}	27
90	5×10^{-6}	51
218	5×10^{-8}	-
218	5×10^{-6}	29

15.3. Verdrängung von ^3H -Naloxon aus der Opiatrezeptorbindung durch PCP, 62 und 90 (IC_{50} -Werte) und der Einfluß von Natriumchlorid auf die IC_{50} -Werte dieser Substanzen

Für weitere Untersuchungen wurden die Substanzen PCP, 62 und 90 ausgewählt, da die gemittelten Werte dieser Substanzen allen vorangegangenen Tests die höchsten Verdrängungswerte des spezifisch gebundenen ^3H -Naloxons am Opiatrezeptor aufwiesen.

Zur Bestimmung der IC_{50} -Werte wurden von diesen Substanzen Verdünnungsreihen hergestellt.

Gleichzeitig wurde der Einfluß von NaCl auf die Verdrängung des spezifisch gebundenen ^3H -Naloxons untersucht. Die IC_{50} -Werte von Opiat-Antagonisten werden in Gegenwart von NaCl nicht beeinflusst, die der Agonisten deutlich erhöht. Der Natriumshift (= IC_{50} -Wert +NaCl/-NaCl) läßt erkennen, ob der getestete Verdränger ein Opiat-Agonist oder -Antagonist ist.

Tab. 12: Die dargestellten Werte für die Verdrängung von ^3H -Naloxon sind Mittelwerte aus 3 unabhängig voneinander durchgeführten Tests (-NaCl/+NaCl)
Die IC_{50} -Werte wurden daraus graphisch ermittelt (vgl. Ergebnis der Substanz 62)

	<u>PCP</u>	<u>62</u>	<u>90</u>
10^{-7}	22/-	14/-	19/-
3×10^{-7}	25/-	13/-	19/-
10^{-6}	25/-	14/8	20/7
3×10^{-6}	25/19	22/12	30/10
10^{-5}	30/16	39/10	28/9
3×10^{-5}	43/18	49/20	36/20
10^{-4}	51/21	52/30	47/25
3×10^{-4}	65/39	60/37	56/34
10^{-3}	89/52	68/55	65/59
IC_{50} -Wert [nM]:	2200/24000 =====	900/21000 =====	4000/18000 =====
Natriumshift:	10.9 =====	23 ==	4.5 =====

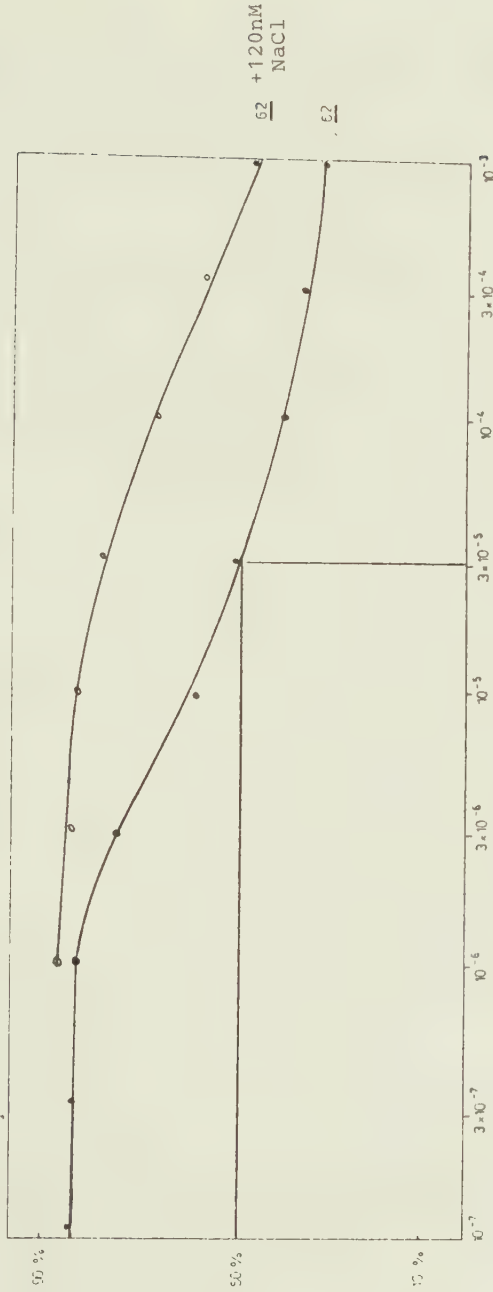
Verdrängung der spezifischen ^3H -Naloxonbindung am Opiatrezeptor

durch Substanz 62

IC_{50} -Wert 930 nM

IC_{50} -Wert (+NaCl): 21000 nM

Natriumshift: 23



Konzentration der eingesetzten Lösungen im Test

Nach Berücksichtigung der Verdünnungen im Testansatz (32fache Verdünnung)

ergibt sich ein IC_{50} -Wert der Endkonzentration von $\frac{3 \times 10^{-5}}{32} = 930 \text{ nM}$

15.4. Verdrängung ^3H -Naloxon aus der Opiatrezeptorbindung durch das 3-Oxa-7-aza-bicyclononan-Derivat 113

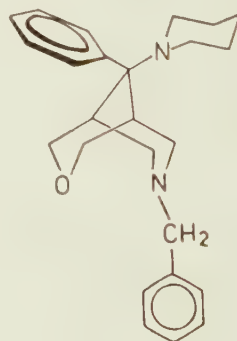
Im Tierversuch hatten einige Oxaphencyclidine starke analgetische Wirkung gezeigt; das Azaphencyclidin 90 war im Tierversuch ohne analgetische Wirkung, hatte jedoch eine Opiatrezeptor-Affinität erkennen lassen, die mit der des Codeins vergleichbar ist. Die Kombination von Oxa- und Azaphencyclidin, das Bicycloderivat 113 war, wie das Azaphencyclidin 90, im Tierversuch ohne analgetische Effekte, die Opiatrezeptoraffinität ist jedoch stärker ausgeprägt als bei 90 und ist mit der des Pericins vergleichbar.

Konz. der eingesetzten Lösung [M]	Verdrängung von ^3H -Naloxon [%]
--------------------------------------	--

5×10^{-8}	-
10^{-6}	28
5×10^{-6}	29
10^{-5}	50
3×10^{-5}	56
10^{-4}	70

IC_{50} -Wert:	700 nM*
-------------------------	---------

113



* nach Berücksichtigung der 14fachen Verdünnung im Test

15.5. Ergebnis der Opiatrezeptor-Bindungsstudien

Die Verdrängungsexperimente haben ergeben, daß die IC_{50} -Werte der Substanzen PCP, 62 und 90 im micromolaren Bereich liegen.

Der IC_{50} -Wert für 62 ist mit dem von Dextrorphan zu vergleichen, die Werte für PCP und 90 liegen höher und entsprechen etwa dem für Codein.

Verdrängungsexperimente in Gegenwart von NaCl zeigten bei allen drei Substanzen einen deutlichen Natriumshift, der auf den Agonist-Charakter dieser Substanzen hindeutet.

Wie das Racemat (+)-61 besitzt das linksdrehende (-)-61 eine schwache Affinität zum Opiatrezeptor, während bei (+)-61 praktisch keine Opiatrezeptorbindung im Naloxon-Verdrängungstest zu erkennen ist (siehe Tab. 11, S. 114).

Bemerkenswert ist, daß auch im Motilitätstest nur bei (-)-61 und beim Racemat eine starke zentralerregende Wirkung festgestellt wurde, während (+)-61 und (-)-61 etwa gleichstarke analgetische Wirkung zeigen.

Zentrale Erregung und Analgesie könnten daher durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden, wobei die analgetische Wirkung offenbar nicht an eine charakteristische Opiatrezeptorbindung gebunden ist.

Das Azoxabicyclo-Derivat 113, das im Tierversuch keine analgetischen Effekte erkennen ließ, zeigte eine Affinität zum Opiatrezeptor, die mit der des Pericins vergleichbar ist und die die Bindungsstärke der Oxaphencyclidine und des Azaphenclidins 90 übertrifft.

Zum Vergleich: Literaturangaben zur Substratspezifität der
spezifischen ^3H -Naloxonbindung

IC_{50} -Werte [nM]

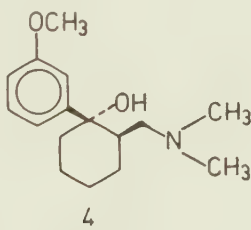
Verdränger	-NaCl	+NaCl	Na-Shift
Naloxon	2.9	3.3	1.13
Pentazocine	29	205	7.07
Dextrorphan	1305	9000	6.90
Codeine	3900	15000	3.85
Pericine	625	4000	6.4
Pericalline	2250	13000	5.7
Morphine	28.5	255	8.95
Morphine	25.5	670	20.30

Naloxon	1.0	1.5	1.5
PCP	2200	24000	10.9
90	4000	18000	4.5
62	900	21000	23.0
113	700	-	-

16. Untersuchungen von Substanzen mit PCP-ähnlicher Struktur

16.1. Phenyl-aminomethyl-cyclohexanole

1978 wurde über Synthese und pharmakologische Testung einer Reihe phenylsubstituierter Aminomethyl-cyclohexanole berichtet⁷⁹⁾. Aus einer Anzahl von Verbindungen, die im Tierversuch bei starker analgetischer Wirkung eine geringe akute Toxizität zeigten, wurde das Racemat des trans-Isomeren 4 (Tramadol) zur klinischen Testung ausgewählt. Die Verbindung ist seit einigen Jahren als TRAMAL^R im Handel.



Wichtiges Auswahlkriterium war neben der analgetischen Wirkung der Gesamteindruck der pharmakologischen Eigenschaften^{79,80)}: gewünscht waren bei geringem Suchtpotential und geringer Toleranzbildung das Fehlen von Atemdepression und minimale Tonisierung der Magen-Darm-Muskulatur.

Tramadol zeigte im Tierversuch (Maus, Ratte, Kaninchen) je nach Versuchsanordnung etwa 1/4 der analgetischen Wirksamkeit des Morphins. Die Wirkung kann durch den Morphinantagonisten Nalorphin aufgehoben werden.

Opiatagonistische Eigenschaften findet man auch am isolier-

ten, elektrisch gereizten Meerschweinchenileum. Neben analgetischen Eigenschaften zeigt Tramadol auch antitussive Wirkung und wie Codein wirkt Tramadol nur in geringem Maße euphorisierend. Nebenwirkungen wie Atemdepression und Suchterzeugung sollen im Vergleich zu anderen stark wirkenden Analgetika gering sein.

16.2. Untersuchungen an heteroanalogen Phenyl-aminomethyl-cyclohexanolen

Auf der Suche nach analgetisch wirksamen Verbindungen in der Reihe der Aminomethyl-cyclohexanole wurde der Cyclohexanring vielfältig variiert. Dabei zeigte sich, daß eine Ring-erweiterung oder -verengung zur Abschwächung bzw. zum Wirkungsverlust führt⁷⁹⁾. Meines Wissens wurde bisher ein Austausch durch den Tetrahydropyran- oder -thiopyranring nicht beschrieben. Ich habe deshalb unter Beibehaltung der offensichtlich für die analgetische Wirkung nötigen Dimethylaminogruppe und des 4-ständigen 3-Methoxyphenyl-Substituenten⁷⁹⁾ lediglich im alicyclischen Ring CH₂ durch O bzw. S ersetzt, um den Einfluß der Heteroatome auf die analgetische Potenz zu untersuchen. Außerdem sollten die ermittelten Daten mit denen der morphinartig wirkenden 4-Phenylpiperidine (Kapitel 16.3.) verglichen werden. Die Ergebnisse des pharmakologischen Screenings sind in den Tabellen 13 - 16 zusammengefaßt.

16.2.1. Verhaltensuntersuchung an Mäusen, Spontanmotilität

Die etwa 5 min nach Applikation einsetzende sedierende Wirkung von Tramadol wurde auch vom Tetrahydropyran-Derivat 118 erreicht. Die beim Motilitätstest im Lichtschränkenkäfig erzielten Einzelergebnisse über 2 Stunden sind mit denen von Tramadol vergleichbar. Wie beim Tramadol nimmt die Wirkung nach 30 min kontinuierlich ab. Nach Osterloh und Mitarb.¹⁴⁸⁾ führen Dosen von 40 mg/kg i.p. bei Tramadol wieder zu einer zentralen Erregung. Dies konnte in meinen Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden: Bei keiner der untersuchten Verbindungen (einschließlich Tramadol) wurde eine Erregung beobachtet (siehe Tab. 13).

Beim TH-Thiopyran-Derivat 119 war eine etwa gleich starke Sedierung zu beobachten wie bei Tramadol und 118.

16.2.2. Analgesieuntersuchungen

Sowohl im Writhing- als auch im Hot-Plate-Test erreichte das Tetrahydropyran-Derivat 118 etwa die Analgesiestärke von Tramadol. Der ED_{50} -Wert bei s.c. Applikation betrug im Writhing-Test 17,6 mg/kg, der bei peroraler Gabe 22,3 mg/kg (Tramadol 16,4 bzw. 22,2 mg/kg). Im Hot-Plate-Test wurden bei 118 eine ED_{50} von 18,3 mg/kg s.c. ermittelt, die von Tramadol betrug 16,9 mg/kg.

119, das THTP-Derivat, hatte im Writhing-Test eine ED_{50} von 39,9 mg/kg s.c., im Hot-Plate-Test betrug sie 45,6 mg/kg. Damit ist 119 nur etwa halb so stark analgetisch wirk-

sam, bei gleicher sedierender Wirkung, wie 118 oder Tramadol.

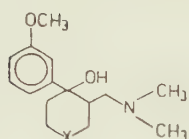
Die analgetische Wirkung der Tramadol-Analogen 118 und 119 wurde durch Vorbehandlung der Tiere mit dem Morphinantagonisten Naloxon gehemmt. Wie Tramadol gehören sie somit beide zur Klasse der Morphinanalgetika.

16.2.3. Untersuchungen zur lokalanästhetischen Wirkung

Bei der Untersuchung auf infiltrationsanästhetische Wirkung an der Hautquaddel des Meerschweinchens zeigte sich, daß sowohl 118 als auch 119 lokalanästhetisch wirken.

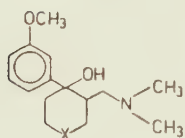
Auch hier ist die oxaaanaloge Verbindung stärker wirksam als die Schwefelverbindung. Beide sind in einer 1 proz. Lösung länger wirksam als Procain, erreichen jedoch nicht die Qualität des Tramadols.

Tab. 13: Spontanmotilität, gemessen an Mäusen im Lichtschränkkäfig bei Tramadol-Analogen



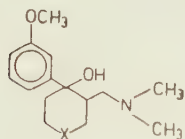
Verb. Nr.	X	Dosis mg/kg	Lösungs- mittel	Wirkungsquotient nach			
				30	60	90	120 min
118	-O-	25	0,9 % NaCl	0,68	0,59	0,55	0,61
		50	"	0,31	0,28	0,35	0,42
		100	"	0,22	0,22	0,20	0,32
119	-S-	25	"	0,47	0,54	0,71	0,72
		50	"	0,30	0,33	0,50	0,67
Trama- dol R	-CH ₂ -	25	"	0,49	0,40	0,51	0,61
		50	"	0,19	0,27	0,39	0,49

Tab. 14: ED₅₀-Werte Writhing-Test Maus
(mg/kg mit Vertrauensgrenzen $p < 0,05$)



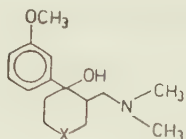
Verb.				Dosenverhältnis
Nr.	X	s.c.	p.o.	p.o./s.c.
118	-O-	17,6 (12,2-26,0)	22,3 (16,7-34,2)	1,3
119	-S-	39,9 (31,8-49,3)	50,1 (32,0-67,3)	1,3
Tramadol R	-CH ₂ -	16,4 (11,7-25,1)	22,2 (14,1-30,0)	1,4

Tab. 15: ED₅₀-Werte HOT-PLATE-TEST Maus
(mg/kg mit Vertrauensgrenzen $p < 0,05$)



Verb.				Dosenverhältnis
Nr.	X	s.c.	p.o.	p.o./s.c.
118	-O-	18,3 (12,2-32,7)	25,0 (18,6-30,9)	1,4
119	-S-	45,6 (23,4-80)	53,8 (25-73)	1,2
Tramadol R	-CH ₂ -	16,9 (10,4-27)	21,8 (14,1-32,5)	1,3

Tab. 15: Infiltrationsanästhesie an der Meerschweinenguaddel
bei Tramadol-Analogen

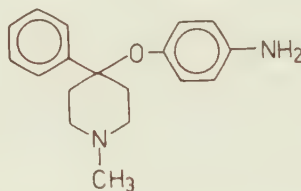


Verb. Nr.	X	Lösung %	Anaesthesie- dauer/min
118	-O-	0,1	0
		0,25	9
		0,5	33
		1	70
119	-S-	0,5	13
		0,75	23
		1	45
Trama- dol R	-CH ₂ -	0,25	50
		0,5	<2h
Procain	-	1	20-35

16.3. Phenoxypiperidine

Auch in der Reihe der 4-Phenoxypiperidine wurden Verbindungen mit starker analgetischer Wirkung gefunden⁸²⁾. 121 zeigte im Tierversuch zusätzlich antidepressive Eigenschaften⁸³⁾. Die Analgesie wird durch Naloxon antagonisiert, somit liegt auch hier eine opiatähnliche Wirkung vor.

Das Abhängigkeitspotential wurde an Mäusen und Ratten untersucht und scheint weniger ausgeprägt als bei Morphin und Tramadol zu sein. Die antidepressive Wirkung ist mit Imipramin und Nomifensin vergleichbar.



121

Diese Eigenschaften veranlaßten mich in der Reihe der 4-Phenylpiperidine nach Verbindungen mit vergleichbarer Wirkung durch strukturelle Abwandlung eines Ringes zu suchen. Dazu wurden der N-Methylpiperidinring von 121 gegen einen Cyclohexanring (Verbindung 124 a), Tetrahydropyranring (124 b) bzw. gegen einen Tetrahydrothiopyranring (124 c) ausgetauscht. Außerdem wurde die Synthesevorstufe der Verbindung 124 b, das Nitroderivat 123 b (Synthese siehe S. 72) auf eine eventuelle Wirksamkeit geprüft.

16.4.1. Verhaltensuntersuchung an Mäusen, Spontanmotilität

Ein Vergleich der lokomotorischen Spontanmotilität (Tab. 16) zeigt, daß alle Strukturanalogen von 121 bis zu einer Dosis von 100 mg/kg p.o. keine nennenswerte Aktivitätssteigerung oder -minderung im Vergleich zur Kontrolle aufweisen.

Während 121 im Lichtschrankenkäfig schon in einer Dosis von 10 mg/kg die Laufaktivität steigerte, ließ die Nitroverbindung 123 b in einer Dosierung von 100 mg/kg eine mäßige Sedierung erkennen, wobei nicht auszuschließen ist, daß dies toxizitätsbedingt sein kann.

16.4.2. Prüfung auf Analgesie

Im Writhing- sowie im Hot-Plate-Test waren die neuen Verbindungen bis zu einer Dosis von 100 mg/kg p.o. unwirksam. Die in einer Dosis von 100 mg/kg erzielte Hemmung der Essigsäure-induzierten Stretching-Bewegungen erwies sich als nicht signifikant.

16.4.3. Prüfung auf Lokalanästhesie

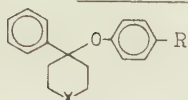
Die Analgesie von 121 war nicht, wie bei der PCP- oder Tramadol-Reihe (siehe Tab. 9, S.109 und Tab. 15, S. 127) mit einer lokalanästhetischen Wirkung kombiniert. Auch bei den strukturverwandten Verbindungen von 121 war keine lokalanästhetische Wirkung zu erkennen.

16.4.4. Reserpinumkehrtest

Ebenfalls ohne Wirkung waren die neuen Substanzen im Reserpinumkehrtest. Sie antagonisierten weder die durch Tetra-
benazin ausgelöste Miosis bzw. Katalepsie noch die Hypo-
thermie (Dosisbereich 100 mg/kg p.o.).

Somit gehen die ausgezeichneten analgetischen und antide-
pressiven Wirkqualitäten der pharmakologischen Leitsubstanz
121 bei Ersatz des N-Methylpiperidinringes durch einen
Cyclohexanring oder Tetrahydropyran- oder thiopyranring
verloren.

Tab. 16: 4-Phenoxypiperidin-Analogue im Motilitätstest
(Lichtschrankenkäfig, mod. nach Dews¹³⁶)



Verb. Nr.	X	R	Dosis mg/kg	Susp. mittel	Wirkungsquotient* nach			
					30	60	90	120 min.
123b	-O-	-NO ₂	50 p.o.	0,5 Traganth	0,85	0,82	0,78	0,82
			100 p.o.	"	0,71	0,61	0,64	0,64
121	-N-CH ₃	-NH ₂	10 p.o.	"	1,25	1,30	1,31	1,27
124a	-CH ₂ -	-NH ₂	100 p.o.	"	0,90	0,89	0,91	0,94
124b	-O-	-NH ₂	100 p.o.	"	0,94	0,86	0,85	0,89
124c**	-S-	-NH ₂	75 s.c.	"	0,85	0,81	0,75	0,75

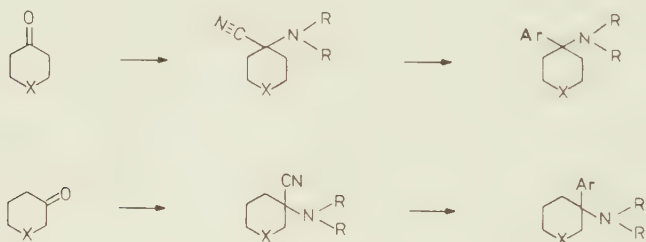
* Definition s. Exp. Teil

** Testung als Dibenzoyltartrat

Zusammenfassung

Ziel meiner Arbeit war die Synthese und pharmakologische Testung oxa- und thiaanaloger Derivate von ZNS-Wirkstoffen mit analgetischen Eigenschaften.

Ausgehend von heterocyclischen Ketonen wurden Oxa- und Thiaphencyclidine mit Substituenten in 3- oder 4-Stellung synthetisiert.



X = O, S, NR Ar = Phenyl-, Alkoxyphenyl-, Thienyl-

NR₂ = Piperidino-, Pyrrolidino-, Dialkylamino-

Bei einigen Oxaphencyclidinen wurden starke analgetische Effekte gefunden: 24 (X = O, Ar = Phenyl, NR₂ = Piperidin) und 41 (Ar = m-OCH₃-C₆H₅) aus der Reihe der in 4-Stellung substituierten Derivate lieferten im Writhing-Test ED₅₀-Werte von 25 bzw. 18 mg/kg s.c. Das sind Wirkungen, die mit denen von Tramadol vergleichbar sind. Zwar ist die analgetische Potenz geringer als bei der Modellsubstanz Phencyclidin (PCP), jedoch sind die beträchtlichen Koordinationsstörungen und Motilitätssteigerungen, die das PCP be-

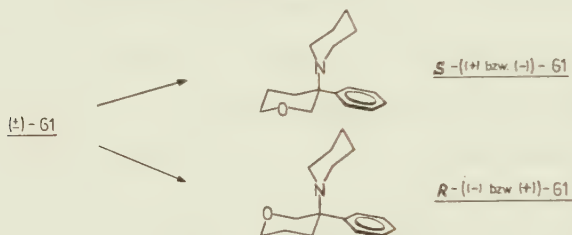
wirkt, bei den neuen Substanzen wesentlich weniger ausgeprägt. Dieses bei Tieren (Maus, Ratte) zu beobachtende Verhalten kann ein Hinweis auf die beim Menschen auftretenden Halluzinationen nach PCP-Einnahme sein.

Der schmerzlindernde Effekt war bei 4-substituierten Tetrahydropyranen (4-THP-Reihe) größer als bei den 3-substituierten Derivaten (3-THP-Reihe). In vitro ließ sich im Naloxon-Verdrängungstest eine Opiatrezeptoraffinität nachweisen, wobei für 62 ($X = O$, $Ar = \text{Phenyl}$, $NR_2 = \text{Pyrrolidin}$) eine Bindungsstärke gemessen wurde, die mit der des Dextrorphans vergleichbar ist. Im Tierversuch ließ sich die Wirkung der Pyranderivate durch Naloxon nicht aufheben.

In der Tetrahydrothiopyran-Reihe (THTP-Reihe) war dagegen eine deutliche Abschwächung der ZNS-Wirkung zu beobachten. Zentrale Erregung und Analgesie waren hier bei Dosen bis zu 100 mg/kg s.c. kaum noch erkennbar.

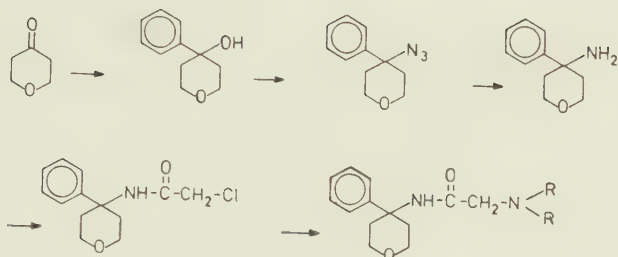
Der Austausch von Kohlenstoff im PCP gegen die $N\text{-CH}_3$ -Gruppe führte ebenfalls zum Verlust der Analgesie; hier wurde sogar eine leichte Sedierung gefunden. Das pharmakologische Wirkprofil ist durch Einführung eines zweiten basischen Zentrums deutlich verändert worden, während eine Affinität zum Opiatrezeptor, die mit der des Codeins vergleichbar ist, nachgewiesen werden konnte.

Zur Untersuchung der Konfigurationsabhängigkeit der analgetischen Eigenschaften wurde das Racemat von 61, eines Wirkstoffes aus der 3-THP-Reihe mit Dibenzoyl-D bzw. L-weinsäure in die Enantiomeren aufgetrennt.



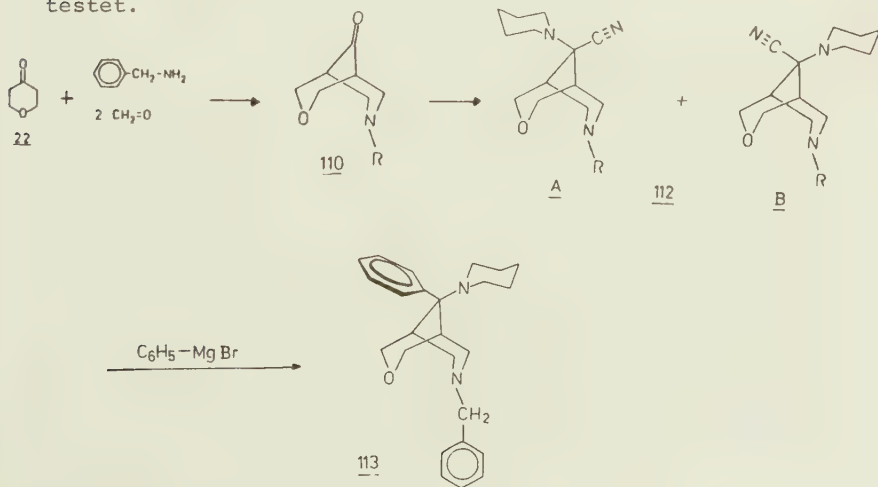
Im Writhing-Test war bei den Enantiomeren eine etwa gleichstarke analgetische Potenz zu erkennen. Im Motilitätstest zeigte jedoch nur das linksdrehende (-)-61 eine Steigerung der Laufaktivitäten, die der des Racemats entspricht. Bei einer Dosis von 50 mg/kg s.c. (+)-61 verhielten sich die Tiere völlig unverändert. Auch im Naloxon-Verdrängungstest zeigte nur das (-)-Enantiomere eine Opiatrezeptor-Affinität wie das Racemat. Bei (+)-61 konnte praktisch keine Bindung zum Opiatrezeptor nachgewiesen werden. Analgesie und zentrale Erregung könnten daher durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden, wobei die analgetische Wirkung offenbar nicht an eine Opiatrezeptorbindung gebunden ist.

Die bei mehreren Tetrahydropyran-Derivaten gefundene deutliche lokalanästhetische Wirkung sollte durch Einführung einer für Lokalanästhetika charakteristischen Gruppe verstärkt werden.



Unter diesen Pyranyl-aminoacetamiden war 109 a ($R = C_2H_5$) in einer Dosierung von 1 % lokalanästhetisch wirksam. Analgesiedauer: 75 min (z. Vgl. 1 proz. Procainlösung: 20-35 min). Alle dargestellten Verbindungen dieser Reihe besitzen sedierende Eigenschaften; im Writhing- und Hot-Plate-Test waren sie unwirksam.

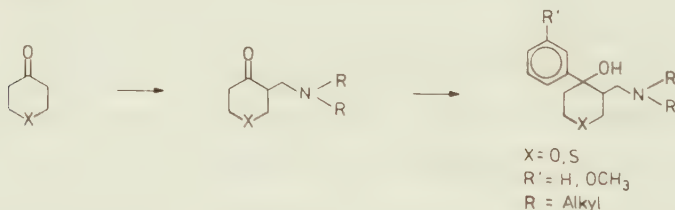
Im Gegensatz zur deutlich erkennbaren analgetischen Wirkung von Oxaphencyclidinen waren bei Azaphencyclidinen trotz meßbarer Opiatrezeptoraffinität keine analgetischen Eigenschaften festzustellen. Deshalb wurden Kombinationen beider Moleküle - Methano-oxaazacyclooctane - dargestellt und getestet.



Die Isomeren 112 A und B wurden getrennt und Konformation und 9-C-Konfiguration bestimmt. Die Umsetzung des Isomeren-gemischs 112 A/B mit Phenylmagnesiumbromid verlief stereo-spezifisch unter Bildung von 113.

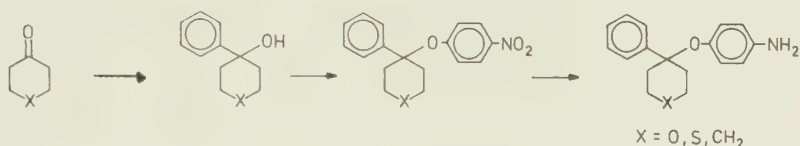
Wie beim Azaphencyclidin 90 wurden bei 113 weder analgeti-sche noch zentralerregende Effekte gefunden, während sich jedoch eine Affinität zum Opiatrezeptor nachweisen ließ, die mit der des Pericins vergleichbar ist und die die Bindungs-stärke der Oxa- und Azaphencyclidine zum Opiatrezeptor über-trifft.

Es wurden Phenyl-aminomethyltetrahydropyrane und -thiopyrane dargestellt und mit der Modells substanz Tramadol ($X = CH_2$) verglichen.



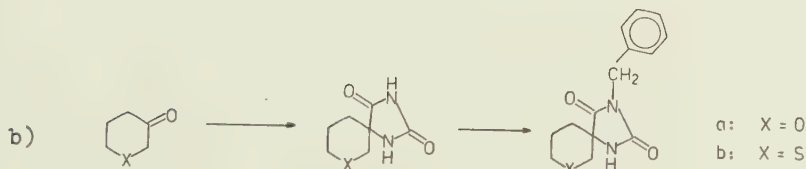
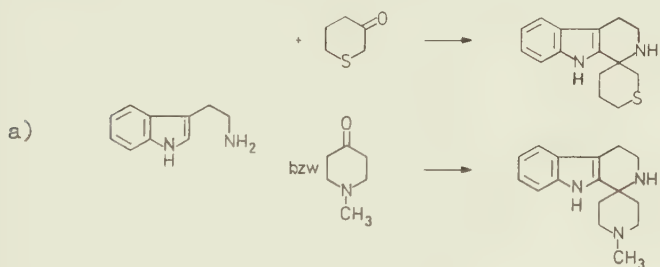
Während das oxaaanaloge Derivat ($X = O$, $R = CH_3$, $R' = OCH_3$) die Wirkstärke des Tramadols erreicht, besitzt das Tetra-hydrothiopyranderivat ($X=S$) nur etwa die Hälfte der analgetischen Potenz. Diese Wirkung kann bei beiden Deriva-ten in vivo durch Naloxon antagonisiert werden. Somit gehö-ren diese Verbindungen - wie Tramadol - zum Wirktyp der Morphin-Analgetika. Wie Tramadol sind sie sedierend und lo-kalanästhetisch wirksam, wobei die lokalanästhetische Wir-kung des Procains übertroffen wird.

Die bei Phenoxypiperidinen gefundenen analgetischen und antidepressiven Eigenschaften sollten mit Phenoxytetrahydropyran- und -thiopyran-Derivaten sowie dem entsprechenden Cyclohexan-Derivat verglichen werden.



Der Austausch der $N-CH_3$ -Gruppe gegen O, S oder CH_2 führte jedoch zum Verlust der analgetischen und antidepressiven Effekte.

Schließlich wurden Spiro-tetrahydroharmalin-Derivate (a) und heterocyclisch substituierte Spirohydantoine (b) dargestellt und getestet. Eine ZNS-Wirkung ließ sich bei diesen Verbindungen nicht feststellen.



Insgesamt konnte gezeigt werden, daß bei analgetisch wirksamen Phenyl-cyclohexan-Derivaten der Cyclohexanring gegen einen Tetrahydropyranring unter Beibehaltung oder geringer Abschwächung der analgetischen Wirkung ausgetauscht werden kann, wobei die psychotropen Nebenwirkungen im Vergleich zu den Cyclohexan-Derivaten verringert sind. Ein besonders günstiges Verhältnis von Analgesie und Erregung wurde durch Enantiomerentrennung erreicht.

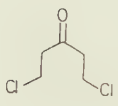
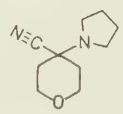
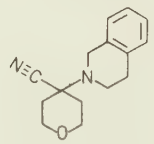
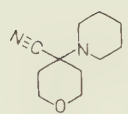
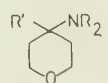
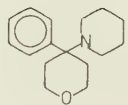
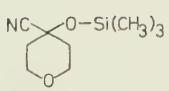
Deutliche Wirkungsminderung ist beim Austausch des Cyclohexanrings gegen einen Tetrahydro-thiopyranring zu erkennen.

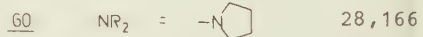
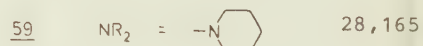
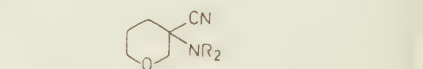
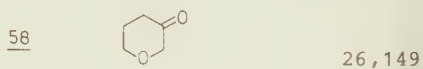
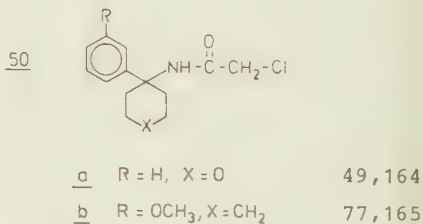
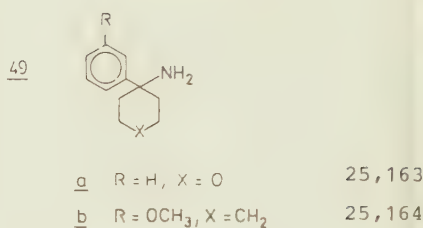
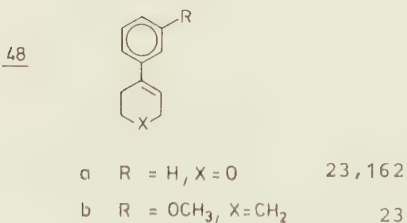
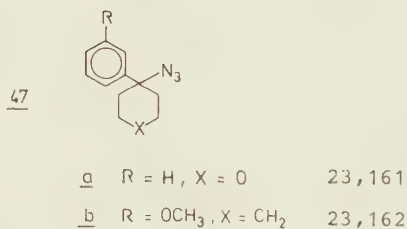
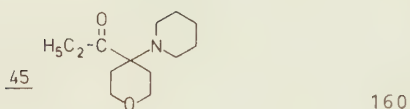
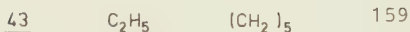
Die Einführung einer basischen Gruppe (N-CH_3 ; $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) in den Cyclohexanring führt zum Wirkungsverlust. Andererseits läßt sich bei Analgetika mit einer 4-Phenoxypiperidinstruktur die N-CH_3 -Gruppe nicht gegen O, S oder CH_2 ohne Wirkungsverlust austauschen.

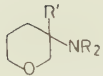
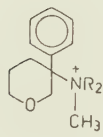
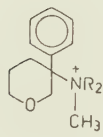
EXPERIMENTELLER TEIL

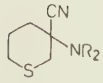
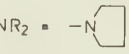
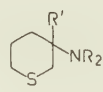
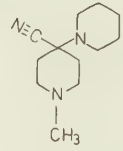
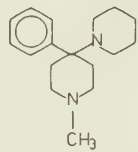
1. Formelverzeichnis

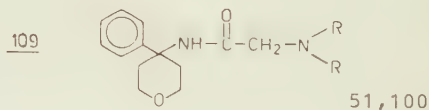
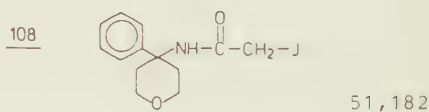
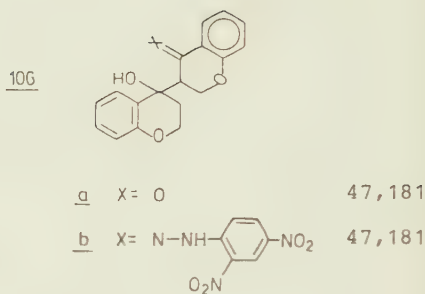
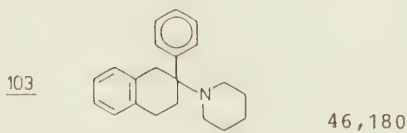
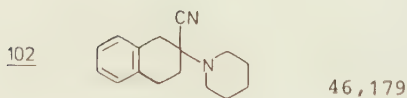
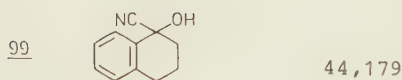
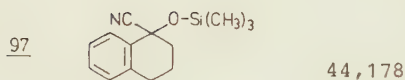
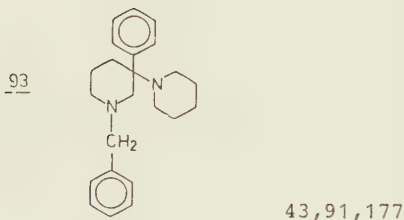
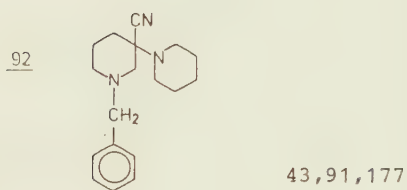
(Substanznummern fortlaufend) Die Zahlen neben den Formeln beziehen sich auf die Seiten im chemischen, pharmakologischen und experimentellen Teil.

<u>30</u>		15, 147	<u>35</u>		20, 154
<u>22</u>		14, 148	<u>36</u>		20, 155
<u>23</u>		16, 152			21, 94
<u>24</u>		19, 153	<u>37</u>		<u>R'</u> <u>R</u> (CH ₂) ₄ 156
<u>25</u>		19, 153	<u>38</u>		(CH ₂) ₂ 156
<u>26</u>		19, 153	<u>39</u>		(CH ₂) ₅ 157
			<u>40</u>		(CH ₂) ₄ 157

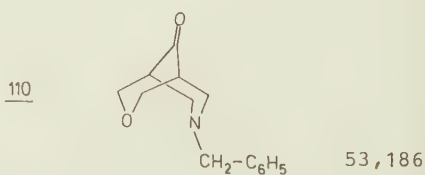


		31,94
<u>61</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_5$	167
<u>62</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_4$	169
<u>63</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_5$	169
<u>64</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_4$	170
<u>65</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_5$	170
<u>66</u>	 $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$	36,171
<u>67</u>	 $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_4$	36,172
<u>68</u>		37,149
<u>78</u>		39,149

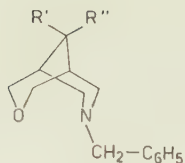
<u>84</u>	 $\text{NR}_2 = \text{---N---}$ 	41,172
<u>85</u>	 $\text{NR}_2 = \text{---N---}$ 	41,173
<u>86</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_5$	174
<u>87</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_5$	174
<u>88</u>	 R' R_2 $(\text{CH}_2)_4$	175
<u>89</u>		42,175
<u>90</u>		42,176



- a : R = C₂H₅ 183
- b : R = (CH₂)₅ 184
- c : R = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂ 185
- d : R = [CH(CH₃)₂] 186

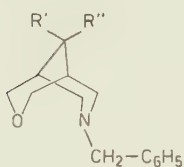


111



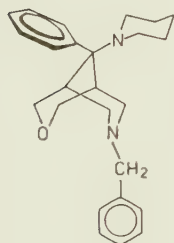
- A $R' = OH, R'' = CN$ 54, 187
B $R' = CN, R'' = OH$ 54, 187

112

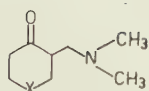


- A $R' = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}, R'' = CN$ 56, 188
B $R' = CN, R'' = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ 58, 190

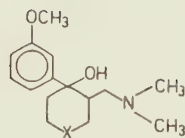
113



63, 118,
191



- 116 a $X = O$ 68, 192
117 b $X = S$ 68, 193



69, 122

118

$X = O$

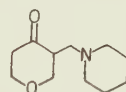
193

119

$X = S$

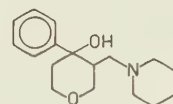
194

120



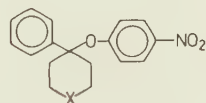
70, 195

121



70, 196

123



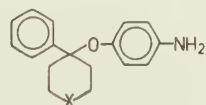
72, 128

a $X = CH_2$ 196

b $X = O$ 197

c $X = S$ 198

124



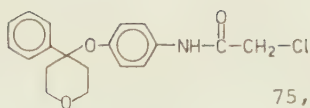
74, 128

$X = CH_2$ 198

$X = O$ 199

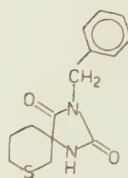
$X = S$ 200

125



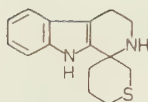
75,201

139



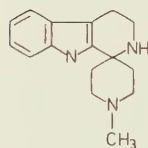
83,205

133



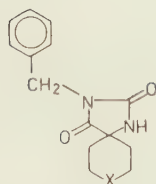
79,201

134



79,202

137



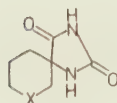
a X = O

82,203

b X = S

82,204

138



a X = O

82,204

b X = S

82,205

2. Allgemeine Angaben

- Schmelzpunkte: Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510) und Opfer-Schaum-Gerät; die Schmelzpunkte (°C) wurden nicht korrigiert.
- ¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian); δ -Skala, ppm-Werte, Tetramethylsilan als interner Standard.
- ¹³C-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), δ -Skala, ppm-Werte Tetramethylsilan als interner Standard.
- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian)
- IR-Spektren: IR-Spektrometer Acculab 6 (Hersteller Beckmann). Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Film, die von Feststoffen als KBr-Presslinge aufgenommen. Angaben in cm^{-1} .
- CHN-Analysen: CHN-Analyser Modell 185 (Hersteller Hewlett-Packard); CHN-Rapid (Hersteller Heraeus). Ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

Dünnschicht- chromatographie:	DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck, Art.-Nr. 5715).
Säulenchromato- graphie:	Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße 0,063 - 0,200 mm (Fa. Merck Art.- Nr. 7734); Säulendurchmesser 28 mm, Füllhöhe 25 cm.
Messung der Radioaktivität:	Zerfallszähler Betaszint BF 800 (Hersteller Firma Berthold)
Ausbeuten:	Die Angaben beziehen sich auf die ein- mal umkristallisierte, getrocknete Substanz, wenn nicht anders angegeben.

2. Experimentelle Angaben

3.1. Ausgangsverbindungen, Testsubstanzen

Phencyclidin (6) wurde nach Maddox und Mitarb.²⁹⁾, das Thia-phencyclidin 71 nach Mousseron und Mitarb.⁵⁹⁾ hergestellt. 121 wurde nach Angaben der Firma Byk Gulden Lomberg GmbH hergestellt⁸⁴⁾.

Der Firma Grünenthal GmbH, Aachen danke ich für das Überlassen von Tramadol^R.

1.5.-Dichlorpentan-3-on 30

nach Lit.⁴⁸⁾.

205 g Aluminiumchlorid (Firma Merck) wurden in 200 ml absol. Dichlormethan unter Stickstoff suspendiert (KPG-Rührer) und auf 0 °C gekühlt. 138 g 3-Chlorpropionsäurechlorid wurden innerhalb von 2 h unter Eiskühlung zugetropft. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemp. weitergerührt, und dann Ethen (getrocknet über KOH und Molekularsieb 4 Å) unter kräftigem Rühren eingeleitet, wobei die Temperatur unter 30 °C gehalten wurde. Der KPG-Rührer wurde gegen einen Magnetrührer ausgetauscht und die Suspension bei Raumtemp. unter Stickstoff 16 h weitergerührt. Anschließend wurden 400 ml Ether zugegeben und vorsichtig unter Eiskühlung mit ca. 2 l Eiswasser/verd. HCl (4 : 1) hydrolysiert. Von der klaren, dunkelbraunen Lösung trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Schicht 5-6 mal mit Ether.

Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Einrotieren des Lö-

sungsmittels i. Vak. blieb ein dunkelbraunes Öl zurück.

Ausb. 143-155 g (85-92 %), (Lit. 95 %).

IR: 1718

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.92 (t, 6.5 Hz, 4 H); 3.73 (t, 6.5 Hz, 4 H).

Tetrahydropyran-4-on 22

nach Lit. 49).

586 ml H_2O , 232 g NaH_2PO_4 und 95 ml 85 proz. Phosphorsäure wurden auf 103 °C erhitzt (Innentemperatur). Dann wurden innerhalb von 50 Minuten 145 g 30 über ein 50 cm langes Kühlrohr so zugetropft, daß die Temperatur unverändert blieb. Die Lösung wurde weitere 2 h bei 103 °C gehalten, auf 0 °C gekühlt und mit 400 ml 33 proz. Natronlauge langsam auf pH 5-6 eingestellt. Die wäßrige Lösung wurde mit CH_2Cl_2 und Ether (je 3 mal) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit CaCl_2 getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Farblose Flüssigkeit, Sdp. ₁₂ 58 °C (Lit. Sdp. ₁₂ 59 °C).

Ausbeute 43-52 g (46-55 %), (Lit. 46-54 %)

IR: 1718

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (t, 4 H, 6 Hz); 3.88 (t, 4 H, 6 Hz).

5,6-Dihydro-2H-pyran-3(4H)-on 58

nach Lit. 54).

Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on 68

a: nach Lit. 60a,b)

b: nach Lit. 62)

5,6-Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-on 78

nach Lit. 65)

3.2. Beschreibung der Reaktionen

A. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Ketonen zu α -Aminonitrilen

10 mmol sek. Amin wurden unter Eiskühlung zu 0,85 ml konz. HCl in 3 ml Eiswasser getropft und der pH auf 3-4 eingestellt. Zu dieser Lösung gab man 10 mmol Keton. Anschließend wurden 660 mg (10 mmol) KCN in 4,5 ml H₂O ohne äußere Kühlung unter starkem Rühren zugetropft. Es wurde während der jeweils angegebenen Reaktionszeit bei Raumtemp. weitergerührt.

B. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von α -Aminonitrilen mit Grignard-Reagentien

a) Herstellung der Grignard-Verbindung:

25 mmol des aromatischen Bromderivats wurden in 35 ml absol. Ether gelöst. Davon wurden zunächst 2 ml unter Stickstoff zu 1,21 g (25 mmol) Magnesiumspänen, die mit Ether bedeckt sind, zugetropft (kräftig rühren). Nach Anspringen der Reaktion (Gelbfärbung und Trübung) wurde die restliche Lösung der Bromverbindung innerhalb von 1 1/2 h zugetropft und anschließend 1 h bei Raumtemp. weitergerührt.

b) Die Lösung wurde unter N₂-Begasung in einen Tropftrichter umgefüllt und davon ca. 12 mmol (die Hälfte der Lösung) langsam unter Rühren zu 10 mmol α -Aminonitril in 30 ml des angegebenen Lösungsmittels getropft. Es wurde bei jeweils

angegebener Temperatur und Reaktionszeit weitergerührt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchloridlösung unter Eiskühlung hydrolysiert. Die organ. Phase wurde zur Entfernung von Biphenyl mit verd. Schwefelsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde nach Neutralisation mit verd. Natronlauge mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

C. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Hydrochloriden zur pharmakologischen Testung

10 mmol Base wurden in 20 ml absol. Ether gelöst. Unter Eiskühlung tropfte man eine gesättigte Lösung von HCl-gas in absol. Ethanol bis zur quantitativen Fällung des Ammoniumsalzes zu. Das Lösungsmittel wurde sofort i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Ether suspendiert und abgesaugt. Trocknung in Trockenpistole bei 90 °C/12 Torr.

D. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Ketonen mit Grignard-Reagentien

2,6 g (110 mmol) Magnesiumspäne wurden mit absol. Ether überschichtet. Unter Stickstoff ließ man innerhalb von 3 h unter kräftigem Rühren 110 mmol der aromatischen Bromverbindung, in 60 ml absol. Ether gelöst, zu tropfen. Nach Beendigung des Zutropfens wurde 1 h bei Raumtemp. weitergerührt. Danach wurden 100 mmol Keton, in 50 ml Ether gelöst, langsam unter Eiskühlung zugetropft. Anschließend wurde 20 h bei Raumtemp.

weitergerührt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert (Eiskühlung) und die organ. Phase abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mehrmals mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen dann mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand wie angegeben umkristallisiert.

4-Piperidino-tetrahydro-4H-pyran-4-carbonitril 23

a) 1,0 g (10 mmol) 22 wurden mit Piperidin nach Vorschrift A umgesetzt. Nach 6 h wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Wasser nachgespült. Farblose Kristalle (MeOH/Wasser).

Schmp. 49 °C, Ausb. 1,77 g (91 %).

oder b) 635 mg (5 mmol) 21 wurden in 25 ml Toluol gelöst, mit 1,7 g (10 mmol) Piperidin versetzt und 4 Stunden rückfließend erhitzt. Anschließend wurden der Piperidinüberschuß und das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 1 Tropfen Methanol kristallisiert.

Ausb. 523 mg (73 %).



Ber. C 68,01 H 9,34 N 14,41

Mol.-Masse 194,3

Gef. C 67,97 H 9,19 N 14,48

Mol.-Masse 194 (ms)

IR: 2220

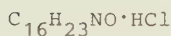
^1H -NMR (CDCl_3): 1.4-1.7 (m, 6H); 1.7-2.4 (m, 4H);

2.4-2.84 (m, 4H); 3.4-4.34 (m, 4H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-piperidin 24

Phenylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium hergestellt und zu 1,9 g (10 mmol) 22, in 30 ml Ether, zugetropft. Reaktionszeit: 20 h bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle (aus Diisopropylether), Schmp. 89 °C, Ausb. 1,94 g (69 %).

Zur pharmakologischen Testung wurde das Hydrochlorid nach Vorschrift C hergestellt. Schmp. 210 °C.



Ber. C 68.19	H 8.58	N 4.97	Mol.-Masse 281,8
Gef. C 68.40	H 8.36	N 5.13	Mol.-Masse 245 (ms)

Base: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.12-1.80 (m,6H); 1.80-2.56 (m,4H)
2.58-2.89 (m,4H); 3.39-4.30 (m,4H)
7.42 (s,5H).

4-Hydroxy-tetrahydro-4H-pyran-4-carbonitril 26

a) 5 g (5 mmol) 22, 550 mg (5,5 mmol) Trimethylsilylcyanid und eine Spatelspitze ZnI₂ wurden in 20 ml absol. Methylencchlorid gelöst und 48 h unter Stickstoffatmosphäre rückfließend erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde durch Probenentnahme kontrolliert (0,5 ml wurden dazu mit 1 ml H₂O versetzt, mit Ether extrahiert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand IR-spektroskopisch geprüft). Nach Beendigung der Reaktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 20 ml H₂O

versetzt, der entstandene Silylether mit Ether extrahiert, das Lösungsmittel getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt.

b) Zur Hydrolyse wurde mit 2N HCl versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Ether mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel eingeeengt. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 39-41 °C, Ausb. 4,14 g (65,2 %) (26 wurde bereits auf anderem Weg hergestellt ¹⁴⁹) Schmp. 46 °C, 55,9 %).



Ber. Mol.-Masse: 127.1

Gef. Mol.-Masse: 127

IR: 3320, 2220

¹H-NMR (CDCl₃): 1.65 (br.s, 1H, H/D-Tausch); 1.82-2.38 (m, 4H); 3.4-4.33 (m, 4H).

4-Pyrrolidino-tetrahydro-4H-pyran-1-carbonitril 35

1,0 g (10 mmol) 22 wurden mit Pyrrolidin nach Vorschrift A umgesetzt. Nach 12 h wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgespült und aus H₂O/MeOH (3:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 52 °C, Ausb. 1,2 g (66,6 %).



Ber. C 66,63 H 8,95 N 15,54

Mol.-Masse 180,3

Gef. C 66,48 H 8,82 N 15,47

Mol.-Masse 180 (ms)

IR: 2220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.51-2.30 (m, 8H); 2.48-3.11 (m, 4H);
3.44-4.34 (m, 4H).

4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolino)-tetrahydro-4H-pyran-4-carbonitril 36

1,0 g (10 mmol) 22 wurden mit 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin nach Vorschrift A umgesetzt. Nach 4 h konnte der Niederschlag abgesaugt werden. Farblose Kristalle (aus MeOH), Schmp. 101 °C, Ausb. 2,23 g (92 %).



Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.56

Mol.-Masse 242,3

Gef. C 74.45 H 7.52 N 11.56

Mol.-Masse 242 (ms)

IR: 2210

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.75-2.50 (m, 4H); 3.03 (s, 4H);
3.88 (s, 2H); 3.50-4.57 (m, 4H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-pyrrolidin 37

Phenylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium hergestellt und zu 1,8 g (10 mmol) 35, in 30 ml absolutem Ether, zugetropft. Reaktionszeit 24 h bei Raumtemp. Farblose Kristalle, Schmp. 73 °C, Ausb. 1,59 g (69 %).



Ber. C 77.88 H 9.15 N 6.05 Mol.-Masse 231.3

Gef. C 77.62 H 9.24 N 6.23 Mol.-Masse 231 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.42-2.03 (m, 6H); 2.20 (t, 4H, 6 Hz)
2.38-3.10 (m, 4H); 3.34-4.23 (m, 4H);
7.45 (s, 5H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin 38

Phenylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium hergestellt und zu 2,42 g (10 mmol) 36, in 30 ml absol. Ether, getropft. Reaktionszeit 20 h bei Raumtemp. Farblose Kristalle, Schmp. 119 °C, Ausb. 1,96 g (66 %).



Ber. C 80.76 H 9.15 N 4.71 Mol.-Masse 297.4

Gef. C 81.15 H 8.82 N 4.64 Mol.-Masse 297 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (t, 4H); 2.46-3.00 (m, 4H);
3.31-4.25 (m, 4H); 3.60 (s, 2H);
7.11 (s, 4H); 7.44 (s, 5H)

N-[4-(2-Thienyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-yl]-piperidin 39

2-Thienylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 4,08 g (25 mmol) Bromthiophen und Magnesium hergestellt und zu 1,94 g (10 mmol) 22, in 30 ml Toluol/Ether (2:1), zugegeben. Anschließend wurde 3 h rückfließend erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. weitergerührt. Farblose Kristalle (aus EtOH), Schmp. 78 °C, Ausbeute 1,96 g (78 %).

Zur pharmakologischen Testung wurde nach Vorschrift C das Hydrochlorid hergestellt, Schmp. 178 °C.

$C_{14}H_{21}NOS \cdot HCl$

Ber. C 58,42 H 7,70 N 4,87 S 11,14 Mol.-Masse 287,9

Gef. C 58,19 H 7,81 N 4,99 S 11,01 Mol.-Masse 251 (ms)

Base: 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0-1.84 (m, 6H); 1.84-2.86 (m, 8H);
3.24-4.23 (m, 4H); 6.71-7.42 (m, 3H).

N-[4-(2-Thienyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-yl]-pyrrolidin 40

2-Thienylmagnesiumbromid wurde aus 4,08 g (25 mmol) Bromthiophen und Magnesium nach Vorschrift B hergestellt und zu 1,8 g (10 mmol) 35, gelöst in 35 ml Toluol, zugegeben. Es wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. weitergerührt. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 81-83 °C, Ausb. 1,92 g (82 %).



Ber. C 65.78 H 8.07 N 5.90 S 13.42 Mol.-Masse 237.3

Gef. C 65.82 H 7.98 N 5.92 S 13.56 Mol.-Masse 237

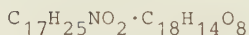
1H -NMR ($CDCl_3$): 1.68 (q, 4H); 2.18 (t, 4H); 2.62 (t, 4H);

3.40-4.30 (m, 4H); 6.87-7.51 (m, 3H).

N-[4-(4-Methoxyphenyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-yl]-piperidin 42

Umsetzung von 1,94 g (10 mmol) 22 mit p-Methoxy-phenylmagnesiumbromid wie 36. Hellbraunes Öl, Ausbeute 1,32 g (48 %).

Zur pharmakologischen Testung wurde der Rückstand in 15 ml EtOH gelöst und mit 2 g Dibenzoylweinsäure, in 10 ml EtOH gelöst, versetzt und 1/2 h rückfließend erhitzt. Die in der Kälte entstandenen Kristalle wurden abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 136 °C.



Ber. C 68.70 H 7.10 N 3.08 Mol.-Masse 909,0

Gef. C 68.47 H 6.78 N 2.34 Mol.-Masse 275 (ms)

Base: 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.39-1.79 (m, 6H); 2.0-2.41 (m, 4H);

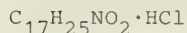
2.42-2.96 (m, 4H); 3.57-4.10 (m, 4H);

3.80 (s, 3H); 6.65-7.32 (m, 4H).

N-[4-(3-Methoxyphenyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-yl]-piperidin 41

1,94 g (10 mmol) 22, in 40 ml Toluol gelöst, wurden mit m-Methoxy-phenylmagnesiumbromid (aus 4,67 g (25 mmol) Bromanisol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 20 h bei Rückflußtemperatur. Braungelbes Öl, Ausbeute 1,46 g (53 %).

Zur pharmakologischen Testung wurde nach Vorschrift C das Hydrochlorid hergestellt. Schmp. 190 °C.



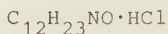
Ber. C 65.48 H 8.41 N 4.49 Mol.-Masse 311.9

Gef. C 65.58 H 8.87 N 4.48 Mol.-Masse 275 (ms)

Base: ^1H -NMR (CDCl_3): 1.26-1.80 (m,6H); 1.80-2.38 (m,4H);
2.41-2.82 (m,4H); 3.24-4.21 (m,4H);
3.81 (s,3H); 6.63-6.97 (m,3H); 7.06-7.47
(m,1H).

N-(4-Ethyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-piperidin 43

1,0 g (10 mmol) 22 wurde nach Vorschrift B mit Ethylmagnesiumbromid (aus 2,73 g (25 mmol) Ethylbromid und Magnesium) umgesetzt. Reaktionszeit: 24 h bei Raumtemperatur. Leicht gelbes Öl, das zur pharmakologischen Testung zum Hydrochlorid umgesetzt wurde. Schmp. 246 °C (Acetonitril), Ausb. 1,28 g (55 %), berechnet auf Hydrochlorid.



Ber. C 61.65 H 10.35 N 5.99

Mol.-Masse 233.7

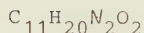
Gef. C 61.85 H 10.20 N 5.94

Mol.-Masse 197 (ms)

Base: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.83 (t, 3H, 7 Hz); 1.14-2.05 (m, 12H);
2.25-2.85 (m, 4H); 3.34-4.18 (m, 4H).

4-Piperidino-tetrahydro-4H-pyran-4-carboxamid 45

1,21 g (6,2 mmol) 23 wurden mit 5 ml 90 proz. H_2SO_4 10 min. auf dem Ölbad bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in 20 g Eis gegossen, mit 12 proz. Ammoniak neutralisiert und die freie Base mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösungsmittel wurde getrocknet (CaCl_2) und eingeengt. Bei Anreiben mit einem Tropfen Aceton kristallisierte der Rückstand. Farblose Kristalle, Schmp. 166 °C, Ausb. 1,2 g (91 %).



Ber. C 62.24 H 9.50 N 13.20

Mol.-Masse 212.3

Gef. C 62.19 H 9.33 N 12.94

Mol.-Masse 168 (ms)

IR: 3200, 3370; 1655, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18-1.62 (m, 6H); 1.62-1.88 (m, 4H)

2.24-2.66 (m, 4H); 3.61-4.00 (m, 4H)

5.43 (br.s, 1H, H/D-Austausch)

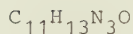
6.86 (br.s, 1H, H/D-Austausch)

4-Azido-4-phenyl-tetrahydro-4H-pyran 47a

8 g (120 mmol) Natriumazid wurden in 100 ml absol. Dichlormethan unter N_2 -Atmosphäre suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropfte man nacheinander 70 g (620 mmol) Trifluoressigsäure und 10 g (56 mmol) 46a, in 60 ml CH_2Cl_2 zu, ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte das Gemisch weitere 22 h. Mit 25 proz. Ammoniak wurde neutralisiert, die organ. Phase abgetrennt, und die wäßrige Phase mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum ohne Erwärmen einrotiert. Der ölige Rückstand bestand zu 94,5 % aus 47a und zu 5,5 % aus 48a.

Ausb. 11,2 g (98,2 %).

Das Rohprodukt wurde zu 49a umgesetzt.



Ber. Mol.-Masse 178.2

Gef. Mol.-Masse 178 (ms)

IR: 2110

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.72-2.45 (m, 4H); 3.80-4.22 (m, 4H)
7.58 (s, 5H).

1-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexylamin 49b

11,4 g (50 mmol) 47b wurden analog 49a zu 49b umgesetzt.

Hellgelbes Öl, Ausb. 7,07 g (69 %).

Das Rohprodukt wurde zu 50b umgesetzt.



Ber. Mol.-Masse 205,3

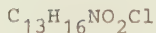
Gef. Mol.-Masse 205 (ms)

IR: 3380,3310

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24-2.62 (m, 10H); 1.71 (s, 2H, H/D-Tausch)
3.81 (s, 3H); 6.64-7.48 (m, 4H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-chloracetamid 50a

4,3 g (21 mmol) 49a wurden in 50 ml Dioxan gelöst. 8,5 g (50 mmol) Chloressigsäureanhydrid, in 30 ml Dioxan, wurden zugetropft und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde zum überwiegenden Teil abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml H_2O versetzt. Nach Anreiben bildeten sich farblose Kristalle, die abgesaugt wurden. (Diisopropylether/MeOH 9:1). Schmp. 139 °C, Ausb. 4,3 g (70 %).



Ber. C 61.54 H 6.36 N 5.52

Mol.-Masse 253.7

Gef. C 61.61 H 6.51 N 5.36

Mol.-Masse 253 (ms)

IR: 3260,3080; 1665,1560

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.06-2.47 (m, 4H); 3.63-4.03 (m, 4H);
6.90 (br.s, 1H); 7.42 (s, 5H).

N-[1-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexan-1-yl]-chloracetamid 50b

Umsetzung von 4,30 g (21 mmol) 49b wie in Vorschrift 50a beschrieben. Nach Zugabe von 50 ml H₂O wurde mit Ether ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Farblose Kristalle (aus wenig Ether/Diisopropylether 3:1), Schmp. 127 °C, Ausb. 4,1 g (69,6 %).



Ber. C 63.94 H 7.15 N 4.97 Mol.-Masse 281.8

Gef. C 63.72 H 7.25 N 5.14 Mol.-Masse 281 (ms)

IR: 3280 ,3075; 1665,1560

¹H-NMR (CDCl₃): 1.19-2.66 (m,10H); 3.80 (s,3H);
4.02 (s,2H); 6.58-7.48 (m,4H).

3-Piperidino-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-carbonitril 59

1,0 g (10 mmol) 58 wurden mit Pyridin nach Vorschrift A umgesetzt. Vor der Zugabe von 58 wurde das Reaktionsgefäß evakuiert (Wasserstrahlvakuum) und mit Stickstoff begast. Die Reaktionslösung wurde nach 18 h mit Ether ausgeschüttelt, der Ether mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Kugelrohrdestillation bei 110 °C/4 x 10⁻³ Torr ergab eine farblose Flüssigkeit, die bei Anreiben kristallisierte. Farblose Kristalle, Schmp. 38 °C, Ausb. 1,47 g (76 %).



Ber. C 68.01 H 9.34 N 14.42

Mol.-Masse 194.3

Gef. C 68.03 H 9.38 N 14.27

Mol.-Masse 194 (ms)

IR: 2220

^1H -NMR (CDCl_3): 1.35-2.20 (m, 10H); 2.28-2.90 (m, 4H);
3.28-3.69 (m, 1H); 3.60 (d, 1H, 12 Hz); 4.32
(dd, 1H, 12 Hz, 2 Hz, nach Entkopplg. Dublett).

3-Pyrrolidino-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-carbonitril 60

1,0 g (10 mmol) 58 wurden analog zu 59 mit Pyrrolidin nach
Vorschrift A umgesetzt. Kugelrohrdestillation bei 105 °C/
 4×10^{-3} Torr ergab eine farblose Flüssigkeit, die im Eis-
fach langsam kristallisierte. Schmp. ca. 30 °C, Ausb. 1,2 g
(66,6 %).



Ber. C 66.63 H 8.95 N 15.54

Mol.-Masse 180.3

Gef. C 66.83 H 9.00 N 15.53

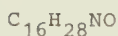
Mol.-Masse 180 (ms)

IR: 2220

^1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.42-1.97 (m, 8H); 2.35-2.82 (m, 4H);
3.08-3.65 (m, 1H); 3.60 (d, 1H, 12 Hz);
3.70-3.95 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H, 12 Hz, 2 Hz,
nach Entkopplung Dublett).

N-(3-Phenyl-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-yl)-piperidin 61

Aus 3,9 g Brombenzol und Magnesium wurde nach Vorschrift B Phenylmagnesiumbromid hergestellt und zu 1,94 g (10 mmol) 59, in 30 ml Ether, zugegeben. Reaktionszeit 24 h bei Raumtemp. Umkristallisieren in MeOH ergab farblose Kristalle, Schmp. 64-65 °C, Ausb. 1,78 g (71 %).



Ber. C 78.32 H 9.45 N 5.71 Mol.-Masse 250.4

Gef. C 78.10 H 9.21 N 5.67 Mol.-Masse 250 (ms)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.12-1.92 (m, 10H); 2.0-2.67 (m, 4H); 3.32-3.98 (m, 2H); 3.75 (d, 1H, 12 Hz); 4.44 (dd, 1H, 12 Hz, 2 Hz); 7.48 (s, 5H).

Aufspaltung von (+)-61 in die optisch aktiven Komponenten

a) (-)-61

1,0 g (4 mmol) des rac. 61 wurden in 90 ml EtOH gelöst. Unter Rühren wurden 1,52 g (4 mmol) (+)-Dibenzoyl-L-weinsäure in 30 ml EtOH zugegeben. Die Lösung wurde 15 min. rückfließend erhitzt, filtriert und 24 h bei +4 °C stehengelassen. Die ausgefallenen Kristallnadeln wurden abfiltriert und getrocknet. Drehwinkel $[\alpha]_D^{23} = -57,33^\circ$ [$c = 1$, MeOH], Schmp. 114-118 °C.

Wiederholtes umkristallisieren in MeOH ergab Drehwinkel von $[\alpha]_D^{23} = -61,55^\circ$, $-62,27^\circ$, und $-65,57^\circ$, Schmp. 128-133 °C.

Weiteres Umkristallisieren in MeOH veränderte Drehwert und Schmp. nicht mehr.

Das Salz wurde in H_2O suspendiert, mit Ether überschichtet und die Lösung mit 2 N NaOH alkalisiert. Die organ. Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Der Rückstand kristallisierte sofort in farblosen Nadeln. $[\alpha]_D^{23} = -17,96^\circ$ [$c=1$, EtOH], Schmp. 73-74 °C.

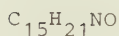
Zwei weitere Versuche lieferten Drehwerte von $[\alpha]_D^{23} = -17,6^\circ$ und $-17,75^\circ$.

b) (+)-61

Die beiden zuerst erhaltenen Mutterlaugen in a) wurden i. Vak. eingeeengt und aus dem Rückstand wie in a) beschrieben, die Base freigesetzt. 340 mg (1,3 mmol) Base wurden dann mit 495 mg (1,3 mmol) (-)-Dibenzoyl-D-weinsäure 15 min. in 30 ml EtOH rückfließend erhitzt und 24 h bei + 4 °C stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, 2 x in EtOH umkristallisiert und die Base wie in a) beschrieben, freigesetzt. Drehwert $[\alpha]_D^{23} = +14,75^\circ$ [$c = 1$, MeOH]. Die Base wurde dann in 15 ml EtOH gelöst, mit 370 mg (1 mmol) (+)-Dibenzoyl-D-weinsäure versetzt, 10 min. rückfließend erhitzt und 24 h bei +4 °C stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden 1 x in EtOH umkristallisiert und die Base, wie beschrieben, freigesetzt. $[\alpha]_D^{20} = +15,25^\circ$ [$c = 1$, EtOH] Schmp. 73 °C.

N-(3-Phenyl-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-yl)-pyrrolidin 62

Phenylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium hergestellt und zu 1,94 g (10 mmol) 68, in 30 ml Ether, zugegeben. Reaktionszeit 24 h bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle (MeOH), Schmp. 56 °C, Ausb. 1,51 g (65,4 %).



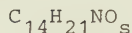
Ber. C 77.87 H 9.15 N 6.06 Mol.-Masse 231.3

Gef. C 77.89 H 9.07 N 6.14 Mol.-Masse 231 (ms)

1H -NMR (DMSO- d_6): 1.10-1.90 (m,8H); 1.96-2.08 (m,4H);
3.25-3.70 (m,2H); 3.95 (d,1H, 12 Hz); 4.20
(dd,1H,12 Hz, 2 Hz, nach Entkopplung
Dublett); 7.35 (s,5H).

N-[3-(2-Thienyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-yl]-piperidin 63

Umsetzung von 1,94 g (10 mmol) 59 in 30 ml Toluol gelöst, und 2-Thienylmagnesiumbromid (aus 4,08 g (25 mmol) 2-Bromthiophen und Magnesium) nach Vorschrift B. Reaktionszeit 3 h bei Rückflußtemp. und 16 h bei Raumtemp. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 52 °C, Ausb. 1,9 g (76 %).



Ber. C 66.89 H 8.42 N 5.57 S 12.76 Mol.-Masse 251.39

Gef. C 66.71 H 8.16 N 5.58 S 12.77 Mol.-Masse 251 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05-1.86 (m, 2H); 1.97-2.24 (m, 2H);
2.25-2.65 (m, 4H); 3.51-3.86 (m, 2H);
3.76 (d, 1H, 11 Hz); 4.02 (dd, 1H, 11 Hz, 2 Hz);
6.84-7.33 (m, 3H).

N-[3-(2-Thienyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-yl]-piperidin 64

Umsetzung von 1,8 g (10 mmol) 60 mit 2-Thienyl-magnesiumbromid nach Vorschrift B wie 63. Farblose Kristalle (Diisopropyl-ether), Schmp. 61 °C, Ausb. 1,85 g (78 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}$

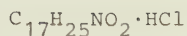
Ber. C 65,78 H 8,07 N 5,90 S 13,51 Mol.-Masse 237,4

Gef. C 65,73 H 7,83 N 5,78 S 13,41 Mol.-Masse 237 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.25-1.83 (m, 6H); 1.89-2.25 (m, 2H);
2.32-2.72 (m, 4H); 3.43-3.78 (m, 2H);
3.70 (d, 1H, 12 Hz); 4.10 (dd, 1H, 12 Hz);
6.82-7.30 (m, 3H).

N-[3-(3-Methoxyphenyl)-5.6-dihydro-2H-pyran-3(4H)-yl]-
piperidin 65

1,94 g (10 mmol) 59, in 40 ml Toluol gelöst, wurden mit m-Methoxy-phenylmagnesiumbromid (aus 4,67 g (25 mmol) Bromanisol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt, Reaktionszeit 18 h bei Rückflußtemperatur. Braun-gelbes Öl, das zur pharmakologischen Testung nach Vorschrift C zum Hydrochlorid umgesetzt wurde. Gelblich-weiße Kristalle, Schmp. 209 °C, Ausb. 1,4 g (45,3 %).



Ber. C 74.14 H 9.15 N 5.09 Mol.-Masse 311.4

Gef. C 73.80 H 9.41 N 5.17 Mol.-Masse 275 (ms)

Base: 1H -NMR ($CDCl_3$): 1.0-1.86 (m, 8H); 1.92-2.22 (m, 2H);
2.22-2.74 (m, 4H); 3.14-3.80 (m, 2H);
3.72 (d, 1H, 12 Hz); 4.00 (s, 3H); 4.27
(dd, 1H, 12 Hz); 6.67-7.52 (m, 4H).

1-Methyl-1-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-
piperidinium-iodid 66

290 mg (0,7 mmol) 61 wurden in 30 ml EtOH gelöst, mit 258 mg
(1,8 mmol) Methyljodid versetzt und 3 h rückfließend erhitzt.
Nach dem Einengen i. Vak. blieb ein farbloser kristalliner
Rückstand, Schmp. 184-196 °C (Zersetzung), Ausb. 448 mg
(98 %).



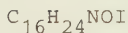
Ber. Mol.-Masse 387.3

Gef. Mol.-Masse 245

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.10 - 1.98 (m, 6H); 2.0-2.68 (m, 4H);
3.4-4.0 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 4.45 (dd, 1H,
12 Hz, 2 Hz); 7.50 (s, 5H).

1-Methyl-1-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-
-pyrrolidinium-iodid 67

500 mg (1,3 mmol) 62 wurden in 50 ml EtOH gelöst und mit 480 mg (3,3 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 3 h rückfließen-dem Erhitzen wurden Lösungsmittel und Methyljodid-Überschuß i. Vak. abgezogen. Farblose Kristalle, Schmp. 150 °C, Ausb. 745 mg (92,5 %).



Ber. Molmasse 373.3

Gef. Molmasse 231

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.62-2.21 (m, 6H); 2.23-2.60 (m, 2H);
3.37 (s, 3H); 2.80-3.46 (m, 4H);
3.46-4.0 (m, 2H); 3.98 (d, 1H, 12 Hz);
4.97 (dd, 1H, 12 Hz); 7.26-7.89 (m, 5H).

3-Piperidino-5,6-dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-carbonitril 84

1,16 g (10 mmol) 78 wurden mit Piperidin nach Vorschrift A umgesetzt. Nach 18 h wurde abgesaugt und mit kaltem Wasser nachgespült. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 96 °C, Ausb. 1,93 g (92 %).



Ber. C 62.81 H 8.63 N 13.32 S 15.24 Mol.-Masse 210.3

Gef. C 62.65 H 8.57 N 13.24 S 15.15 Mol.-Masse 210 (ms)

IR: 2220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.28-2.40 (m, 10H); 2.40-2.80 (m, 7H)
3.18 (br.d, 1H, 14 Hz, 2-C).

3-Pyrrolidino-5.6-dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-carbonitril 85

1,16 g (10 mmol) 78 wurden nach Vorschrift A mit Pyrrolidin umgesetzt. Nach 18 h wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 71 °C, Ausb. 1,83 g (93,6 %).



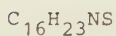
Ber. C 61.18 H 8.22 N 14.27 S 16.33 Mol.-Masse 196.3

Gef. C 61.24 H 8.26 N 14.25 S 16.39 Mol.-Masse 196 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.58-2.46 (m, 8H); 2.46-3.52 (m, 6H);
2.86 (s, 2H).

N-[3-Phenyl-5.6-dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-yl]-piperidin 86

2,1 g (10 mmol) 84 wurden in 30 ml Ether gelöst und mit Phenylmagnesiumbromid (aus 3,9 g Brombenzol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 18 h bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 62 °C, Ausb. 1,64 g (63 %).



Ber. C 73.50 H 8.88 N 5.36 S 12.22 Mol.-Masse 261.4

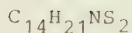
Gef. C 73.26 H 8.63 N 5.48 S 12.34 Mol.-Masse 261 (ms)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.04-1.62 (m, 6H); 1.62-2.74 (m, 10H);

3.35 (s, 2H); 7.40 (m, 5H)

N-[3-(2-Thienyl)-5.6-dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-yl]-piperidin 87

2,10 g (10 mmol) 84, in 30 ml Ether gelöst, wurden nach Vorschrift B mit 2-Thienylmagnesiumbromid (aus 4,08 g Bromthiophen und Magnesium) umgesetzt. Reaktionszeit 18 h bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle, Schmp. 56 °C, Ausb. 1,76 g (66 %).



Ber. C 62.87 H 7.91 N 5.24 S 23.98 Mol.-Masse 267.5

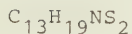
Gef. C 62.84 H 7.85 N 5.30 S 24.05 Mol.-Masse 267 (ms)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.12-1.78 (m, 6H); 1.86-2.20 (m, 4H);

2.20-2.76 (m, 6H); 3.10 (s, 2H); 6.9-7.40 (m, 3H)

N-[3-(2-Thienyl)-5.6-dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-yl]-pyrrolidin 88

2-Thienylmagnesiumbromid (aus 4,08 g (25 mmol) Bromthiophen und Magnesium) wurden nach Vorschrift B zu 1,96 g (10 mmol) 85 zugetropft. Reaktionszeit 18 h bei Raumtemperatur. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 76 °C, Ausb. 1,65 g (65 %).



Ber. C 61.61 H 7.56 N 5.53 S 25.30 Mol.-Masse 253.4

Gef. C 61.66 H 7.53 N 5.43 S 25.29 Mol.-Masse 253 (ms)

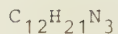
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43-1.80 (m,4H); 1.95-2.29 (m,4H)

2.40-2.83 (m,6H); 3.08 (s,2H);

6.96-7.37 (m,3H)

1-Methyl-4-piperidino-piperidin-4-carbonitril 89

1,13 g (10 mmol) N-Methyl-4-piperidon wurden nach Vorschrift A mit Piperidin umgesetzt. Reaktionszeit 18 h. Es wurde der Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgespült und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 62 °C, Ausb. 1,51 g (73 %). (Lit.: Schmp. nicht angegeben, Ausb. 66 %).



Ber. Mol.-Masse 207.3

Gef. Mol.-Masse 207 (ms)

IR: 2220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43-1.82 (m, 6H); 1.87-2.21 (m, 4H);
2.33 (s, 3H); 2.45-3.08 (m, 8H)

1-Methyl-4-phenyl-4-piperidino-piperidin 90

2,07 g (10 mmol) 89, in 30 ml Ether gelöst, wurden mit Phenylmagnesiumbromid (aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 82-83 °C, Ausb. 1,83 g (71 %). (Lit.: Schmp. nicht angegeben, Ausb. 48 %).



Mol.-Masse 258,4

Mol.-Masse 258 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.10-1.79 (m, 6H); 1.86-2.92 (m, 12H);
2.27 (s, 3H); 7.31 (s, 5H)

1-Benzyl-3-piperidino-piperidin-3-carbonitril 92

1,89 g (10 mmol) 1-Benzyl-3-piperidon wurden mit Piperidin nach Vorschrift A umgesetzt. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und weitere 24 h stehengelassen. Von dem braun-weißen Niederschlag wurde abfiltriert, der Rückstand mit 20 ml MeOH 1/2 h rückfließend erhitzt und nach dem Abkühlen abgesaugt. Hellbraune Kristalle, Schmp. 83 °C, Ausb. 2,1 g (74 %).



Ber. C 76.28 H 8.89 N 14.83 Mol.-Masse 283.4

Gef. C 76.72 H 8.78 N 14.49 Mol.-Masse 283 (ms)

IR: 2220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.15-2.16 (m, 10H); 2.06-3.50 (m, 8H);
3.64 (s, 2H); 7.40 (s, 5H)

1-Benzyl-3-Phenyl-3-piperidino-piperidin 93

2,83 g (10 mmol) 92, in 30 ml Ether gelöst, wurden mit Phenylmagnesiumbromid (aus 3,9 g Brombenzol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 24 h bei Raumtemp. Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 73-74 °C, Ausb. 1,74 g (52 %).



Ber. C 82.59 H 9.04 N 8.38

Mol.-Masse 334.5

Gef. C 82.31 H 8.93 N 8.78

Mol.-Masse 334 (ms)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.0-2.15 (m, 10H); 2.15-2.85 (m, 8H);

3.65 (s, 2H); 7.37 (s, 5H); 7.47 (s, 5H)

1-Trimethylsilyloxy-1.2.3.4-tetrahydro-1-naphthol 97

730 mg (5 mmol) α -Tetralon, 550 mg (5,5 mmol) Trimethylsilylcyanid und eine Spatelspitze ZnI_2 wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (Stickstoff) in 25 ml absol. Dichlormethan gelöst und 24 h rückfließend erhitzt. Dann wurde auf Raumtemp. gekühlt, mit 25 ml H_2O versetzt, die organ. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether mehrmals extrahiert. Die organ. Phasen wurden getrocknet und einrotiert.

Hellgelbes Öl, Ausbeute 201 mg (91 %).

Das Rohprodukt wurde zu 99 umgesetzt.



Ber. Mol.-Masse 221.3

Gef. Mol.-Masse 221 (ms)

IR: 2230

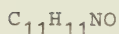
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.25 (s, 9H); 1.78-2.46 (m, 4H);

2.81 (t, 2H, 3 Hz); 6.94-7.49 (m, 3H);

7.50-7.84 (m, 1H).

1-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin-1-carbonitril 99

200 mg 97 wurden mit 30 ml 2 N HCl versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Ether mehrmals extrahiert, die organ. Phase mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wurde bei 220 °C/ 3×10^{-3} Torr destilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 46 °C, Ausb. 154 mg (89 %), (Lit: Öl, Sdp. nicht angegeben ⁷²⁾).



Mol.-Masse 173.2

Mol.-Masse 173 (ms)

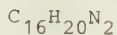
IR: 3420, 3230

¹H-NMR (CDCl₃): 1.74-2.48 (m, 4H); 2.80 (s, 1H, H/D-Tausch);
2.86 (t, 2H, 6 Hz); 6.98-7.51 (m, 3H);
7.55-7.83 (m, 1H).

2-Piperidino-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin-1-carbonitril 102

1,15 g (11 mmol) NaHSO₃ wurden in 5 ml H₂O gelöst. Unter Stickstoff wurden 1,46 g (10 mmol) 8-Tetralon zugegeben und weitere 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Kühlung der Reaktionslösung auf 5 °C gab man nacheinander 850 mg (10 mmol) Piperidin und 540 mg (10 mmol) KCN zu und rührte die Lösung 16 h bei Raumtemp. Die Lösung wurde mit Ether ausgeschüttelt, die Etherphase mit 2N H₂SO₄ extrahiert, dann die wäßrige Phase mit 2N NaOH alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, fil-

triert und eingeengt. Farblose Kristalle (Diisopropylether/
Ethanol). Schmp. 79 °C, Ausb. 760 mg (30,4 %).



Ber. C 79.96 H 8.39 N 11.65 Mol.-Masse 254.4

Gef. C 80.05 H 8.38 N 11.59 Mol.-Masse 254 (ms)

IR: 2220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.43-1.80 (m, 6H); 1.99-2.48 (m, 2H)

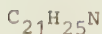
2.48-2.86 (m, 4H); 2.88-3.35 (m, 4H)

7.03 (s, 4H).

2-Phenyl-2-piperidino-1.2.3.4-tetrahydronaphthalin 103

Phenylmagnesiumbromid wurde nach Vorschrift B aus 3,9 g
(25 mmol) Brombenzol und Magnesium hergestellt und zu 2,55 g
(10 mmol) 102, in 30 ml Toluol gelöst, getropft.

Reaktionszeit: 3 h bei Rückflußtemp., dann 16 h bei Raumtemp.
Grün-braunes Öl. Nach 16 h waren bereits dünnschichtchromato-
graph. Zersetzungsprodukte nachweisbar.



Mol.-Masse 291.4

Mol.-Masse 291 (ms)

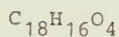
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.22-1.84 (m, 6H); 1.85-2.78 (m, 6H);

2.80-3.25 (m, 4H); 7.04 (s, 4H);

7.10-7.40 (m, 5H).

3-(4-Hydroxychroman-4-yl)-chroman-4-on 106a

740 mg (5 mmol) 4-Chromanon, 550 mg (5,5 mmol) Trimethylsilylcyanid und einige Körnchen ZnI_2 wurden unter Feuchtheitsausschluß (Stickstoff) in 25 ml absol. Methylenchlorid gelöst und 48 h rückfließend erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand 4 h mit 2 N HCl bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die organ. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Gelbes Öl, aus dem in der Kälte farblose Nadeln auskristallisierten, die abgetrennt wurden. Schmp. 105 - 106 °C, Ausb. 234 mg (16,7 %).



Ber. C 72.94 H 5.44 N 21.60 Mol.-Masse 296.3

Gef. C 72.81 H 5.52 N 21.32 Mol.-Masse 296 (ms)

IR: 3330, 1695

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.62-2.38 (m, 2H); 2.42-2.98 (m, 1H);
3.32 (t, 2H, 7 Hz); 4.04-4.80 (m, 2H);
6.72-7.18 (m, 4H); 7.22-8.0 (m, 4H);
11.8 (s, 1H, H/D-Tausch).

3-(4-Hydroxychroman-4-yl)-chroman-4-on-2,4-dinitrophenylhydrazon 106b

Zu 400 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden 2 ml konz. H_2SO_4 und anschließend vorsichtig 3 ml H_2O zugetropft. Dann wurden 10 ml Ethanol zugegeben und anschließend 100 mg (0.35 mmol)

106a, in 5 ml Ethanol gelöst, zugetropft. Nach Anreiben fielen rote Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Schmp. 86 °C, Ausb. 162 mg (95,5 %).



Ber. C 60.48 H 4.23 N 11.76 Mol.-Masse 476.4

Gef. C 60.59 H 4.14 N 11.71 Mol.-Masse 476 (ms)

IR: 3300, 1520, 1335.

^1H -NMR (d_6 -DMSO): 1.58-2.26 (m, 2H); 2.78-3.98 (m, 3H);
4.10-4.97 (m, 2H); 6.77-7.45 (m, 4H);
7.47-8.05 (m, 4H); 8.42 (d, 1H, 3 Hz);
8.59 (d, 1H, 3 Hz); 9.0 (d, 1H, 3 Hz);
10.26-11.0 (m, 1H, H/D-Tausch); 11.33 (s, 1H, H/D-Tausch).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-iodacetamid 108

2 g (8 mmol) 50a wurden in 65 ml trockenem Aceton gelöst, mit 1,88 g (12 mmol) NaJ versetzt und 2 h rückfließend erhitzt. Vom Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Den Rückstand nahm man in wenig Wasser auf. Der pH wurde mit verd. Natronlauge auf 9-10 eingestellt und die wäßrige Lösung mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels blieben farblose Kristalle. Schmp. 160 °C, Ausb. 2,26 g (83 %).



Ber. C 45.24 H 4.67 N 4.06

Mol.-Masse 345.2

Gef. C 45.72 H 4.90 N 4.38

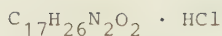
Mol.-Masse 345 (ms)

IR: 3310, 1645, 1535

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.83-2.41 (m, 4H); 2.56-4.02 (m, 4H);
3.73 (s, 2H); 7.18-7.58 (m, 5H); 7.97
(br. s, 1H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-diethylaminoacet-
amid 109a

1,2 g (4,8 mmol) 50a und 1,5 g (10 mmol) NaI wurden in 45 ml trocknem Aceton gelöst und 10 min. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag von NaCl bildete. Anschließend wurden 730 mg (10 mmol) Diethylamin zugegeben, 3 h unter Rückfluß erhitzt und bei Raumtemperatur und Lichtausschluß 20 h weitergerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Nach Zugabe von 20 ml H_2O wurde 2 mal mit Ether gewaschen, die wäßrige Phase alkalisiert mit verd. Natronlauge und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Abdest. des Lösungsmittels blieb ein gelbes Öl, das in der Kälte langsam kristallisierte. Schmp. ca. 25 °C. Nach Vorschrift C wurde das Hydrochlorid hergestellt. Gelbbraune Kristalle, Schmp. 90 °C (hygroskopisch), Ausb. 619 mg (45 %).



Ber. C 62.54 H 8.34 N 8.58

Mol.-Masse 325.5

Gef. C 62.29 H 8.61 N 8.56

Mol.-Masse 290 (ms)

IR: 3420, 3210, 1775, 1550

Base: ^1H -NMR (CDCl_3): 1.09 (t, 6H, 7 Hz); 1.94-2.48 (m, 4H);
2.64 (q, 4H, 7 Hz); 3.01 (s, 2H); 3.60-
-4.03 (m, 4H); 7.34 (s, 5H); 7.86
(br.s, 1H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-morpholinoacetamid
109b

1,2 g (4,8 mmol) 50a wurde nach Vorschrift 109a mit 870 mg
(10 mmol) Morpholin umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp.
104 °C, Ausb. 856 mg (59,4 %).



Ber. C 67.08 H 7.95 N 9.20

Mol.-Masse 304.4

Gef. C 66.97 H 7.91 N 9.22

Mol.-Masse 304 (ms)

IR: 3310, 1675, 1520

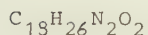
^1H -NMR (CDCl_3): 2.10-2.47 (m, 4H); 2.60 (t, 4H);
2.99 (s, 2H); 3.40-4.14 (m, 8H); 7.39 (s, 5H);
7.51 (br.s, 1H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-piperidinoacetamid
109c

2 g (7,8 mmol) 50a und 1,87 g (12,5 mmol) NaI wurden in 65 ml trockenem Aceton 10 min erhitzt (Rückfluß). Dann wurden 1,06 g (12,5 mmol) Piperidin zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluß erhitzt.

Unter Lichtausschluß rührte man 24 h bei Raumtemperatur, filtrierte vom Niederschlag ab und rotierte das Filtrat ein. Der Rückstand kristallisierte bei Anreiben mit einem Tropfen MeOH. Farblose Kristalle (MeOH). Schmp. 145 - 146 °C, Ausb. 214 g (63,2 %).

Das Hydrojodid-salz wurde in wenig H₂O gelöst, mit Ether überschichtet und mit 2 n NaOH alkalisiert. Der Ether wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Hellgelbes Öl.



Ber. C 71.49 H 8.67 N 9.26 Mol.-Masse 302.4

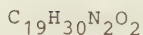
Gef. C 71.40 H 8.54 N 9.48 Mol.-Masse 302 (ms)

IR: 3220, 3200, 3040, 1665, 1535

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.22-1.86 (m, 6H); 1.88-2.40 (m, 4H)
2.40-2.71 (m, 4H); 3.00 (s, 2H);
3.34-4.93 (m, 4H); 7.41 (s, 5H);
7.99 (br.s, 1H, H/D-Tausch)

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4-yl)-diisopropylamino-acetamid 109d

1,2 g (4,8 mmol) 50a wurden mit 1,0 g (10 mmol) Diisopropylamin nach Vorschrift 109a umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 73 °C, Ausb. 980 mg (64,9 %).



Ber. C 71.66 H 9.50 N 8.80

Mol.-Masse 318.5

Gef. C 71.83 H 9.35 N 8.78

Mol.-Masse 318 (ms)

IR: 3320, 1685, 1505

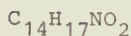
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.06 (d, 12H, 7 Hz); 1.94-2.40 (m, 4H);
2.97 (q, 2H); 2.95 (s, 2H); 3.38-3.02 (m, 4H);
7.26 (s, 5H); 7.80 (br.s, 1H).

7-Benzyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonan-9-on 110

nach Lit. 75)

4,4 g (41 mmol) Benzylamin wurden mit 2,4 g Eisessig neutralisiert und in 160 ml absol. MeOH unter N_2 -Begasung gelöst. Nach Zugabe von 4,8 g (160 mmol) Paraformaldehyd wurde das Ölbad langsam erwärmt und gleichzeitig 4 g (40 mmol) 22 zugeotropft. Die Reaktionslösung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt (Braunfärbung) und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde eingeengt und der ölige Rückstand in Wasser aufgenommen und 3 mal mit Ether gewaschen. Nach Alkalisieren mit verd. Natronlauge (pH 10) extrahierte man die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 . Das Lösungsmit-

tel wurde über CaCl_2 getrocknet, einrotiert und der Rückstand bei $220^\circ\text{C}/3 \times 10^{-3}$ Torr destilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 47°C , Ausb. 4,7 g (50,9 %), (Lit. $120^\circ\text{C}/1$ Torr, Ausb. 39 %).



Ber. Mol.-Masse 231.1

Gef. Mol.-Masse 231 (ms)

IR: 1718

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.55 (br.s, 2H); 2.97 (d, 2H, 11 Hz);
3.15 (dd, 2H, 11 Hz, 3 Hz); 3.57 (s, 2H);
3.92 (dd, 2H, 11 Hz, 3 Hz); 4.28 (br.d, 2H, 11 Hz,
W $1/2 = 5$ Hz).

7-Benzyl-9-hydroxy-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonan-9-carbonitril 111

840 mg (10 mmol) Piperidin wurden zu 840 mg konz. HCl und 3 g Eiswasser gegeben, der pH auf 3 eingestellt und anschließend 1,9 g (8 mmol) 110, in 2 ml Dioxan, zugegeben. Der pH-Wert wurde dann auf pH 3-4 eingestellt, 520 mg (8 mmol) KCN zugegeben und die Lösung auf 60°C erwärmt. Nach einer halben Stunde wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einrotieren des Lösungsmittels wurde der Piperidinüberschuß im Hochvakuum abdestilliert. Es blieb ein gelblicher Rückstand, der in MeOH/Diisopropylether/ H_2O (8:1:1) umkristallisiert werden konnte. Gelbliche Kristalle, Schmp. 111°C , Ausb. 820 mg (38,7 %).

DC: R_f I = 0,80

R_f II = 0,75

(Laufmittel: Chloroform: Ethylacetat = 8:2)

$C_{15}H_{18}N_2O_2$

Ber. C 69.75 H 7.02 N 10.84

Mol.-Masse 258.3

Gef. C 69.75 H 7.03 N 10.76

Mol.-Masse 258 (ms)

IR: 3220, 2230

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.78-2.06 (m, 1H); 2.06-2.47 (m, 1H);
2.45-2.84 (m, 2H); 2.84-3.15 (m, 2H);
3.55 (s, 1H); 3.57 (s, 1H); 3.78 (d, 3H);
4.20 (d, 1H)

Isomerengemisch!

7-Benzyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]-nonan-9-carbonitril 112

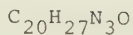
840 mg (10 mmol) Piperidin wurden zu 840 mg konz. HCl und 3 g Eiswasser gegeben und der pH auf 3 eingestellt. Nach der Zugabe von 1,90 g (8 mmol) 110, in 6 ml Dioxan gelöst, stellte man auf pH 2 neu ein und erwärmte auf 50 °C. Zur Reaktionslösung gab man dann 520 mg (8 mmol) KCN, rührte 1 h bei 50 °C und erhitzte auf 110 °C. Es wurden weitere 500 mg Piperidin in die Reaktionslösung getropft und 2 h bei Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt und mit Ether ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wurde getrocknet, abdestilliert und der Piperidinüberschuß im Hochvakuum abgezogen. Der ölige Rückstand kristallisierte bei Anreiben mit

einem Tropfen EtOH. Umkristallisieren in EtOH ergab farblose Kristalle. Schmp. 81-84 °C, Ausb. 1,4 g (52,4 %).

DC: R_f I = 0.88

R_f II = 0.80

(Laufmittel: Chloroform: Ethylacetat = 8:2)



Ber. C 73.81 H 8.36 N 12.91 Mol.-Masse 325.4

Gef. C 74.05 H 8.49 N 12.55 Mol.-Masse 325 (ms)

Die Isomeren wurden so getrennt (Chloroform: Ethylacetat = 8:2). Vorlauf: ca. 45 ml

Fraktion I: 12 ml, R_f = 0.88

Fraktion II: 21 ml, R_f = 0.80

Für das Isomere 112A wurden folgende Werte gefunden:

R_f = 0.88

Schmp. 130-132 °C

IR: 2230

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.6 (br.s, 6H = 3', 4', 5'-C-Protonen)

2.05 (br.s, 2H = $H_{(1,5)}$, $W_{1/2}$ = 10 Hz)

2.80 (br.d, 2H = $H_{eq(6,8)}$, J = 12 Hz,
 $W_{1/2}$ = 6 Hz);

3.17 (br.d, 2H = $H_{ax(6,8)}$, J = 12 Hz,
 $W_{1/2}$ = 6 Hz);

3.57 (s, 2H);

3.68 (d, 2H = $H_{ax(2,4)}$; J = 10 Hz,
 $W_{1/2}$ = 4 Hz)

4.25 (br.d, 2H = $H_{eq(2,4)}$, $J = 10$ Hz,

$W_{1/2} = 6$ Hz);

7.10-7.85 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 24.3 (t), 26.1 (t), 34.7 (d), 46.5 (t),
55.5 (t), 62.3 (t), 63.1 (s), 64.6 (t),
116.9 (s), 126.9 (t), 128.2 (t), 128.6 (t),
138.6 (t).

Isomeres 112B:

$R_f = 0.80$

Schmp. 105-108 °C

IR: 2230

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.10-1.88 (m, 6H = 3', 4', 5'-C-Protonen);

2.05 (br.s, 2H = $H_{(1,5)}$, $W_{1/2} = 8$ Hz);

2.80 (zentr.m, 4H = $H_{(6,8)}$, $W_{1/2} = 6$ Hz);

3.55 (s, 2H);

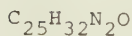
4.15 (zentr.m, 4H = $H_{(2,4)}$, $W_{1/2} = 4$ Hz);

7.32 (s, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 24.4 (t), 25.9 (t), 35.2 (d), 45.7 (t),
50.5 (t), 62.4 (t), 62.7 (s), 69.5 (t),
117.4 (s), 126.8 (t), 128.1 (t), 128.8 (t),
138.2 (t).

7-Benzyl-9-phenyl-9-piperidino-3-oxa-7-azabicyclo
[3.3.1]-nonan 113

3,25 g (10 mmol) 112 wurden in 30 ml Toluol gelöst und mit Phenylmagnesiumbromid (aus 3,9 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium) nach Vorschrift B umgesetzt. Reaktionszeit 12 h bei Rückflußtemperatur. Der Rückstand wurde 30 min in Ether/Diisopropylether erhitzt und das Lösungsmittel abfiltriert. Farblose Kristalle, Schmp. 208-210 °C, Ausb. 2,36 g (62,8 %).



Ber. C 79.75 H 8.57 N 7.44 Mol.-Masse 376.5

Gef. C 79.55 H 8.84 N 7.38 Mol.-Masse 376 (ms)

1H -NMR ($CDCl_3$): 0.85-1.83 (m, 8H = 3', 4', 5'-C-Protonen und

$H_{(1,5)}$)

2.4-2.66 (m, 4H = 2' 6'-C)

2.80 (br.d, 2H = $H_{ax(6,8)}$, $J = 10$ Hz,

$W_{1/2} = 5$ Hz)

3.18 (br.d, 2H = $H_{eq(6,8)}$, $J = 10$ Hz,

$W_{1/2} = 6$ Hz)

3.76 (s, 2H);

3.90 (zent.r.m, 4H = $H_{(2,4)}$, $W_{1/2} = 6$ Hz).

7.0-7.65 (m, 10H).

^{13}C -NMR($CDCl_3$): 24.9 (t), 26.3 (t), 33.7 (d), 44.5 (t),

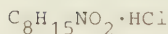
52.9 (t), 59.9 (s), 62.8 (t), 68.7 (t),

126.2 (d), 126.5 (d), 126.6 (d), 127.6 (d),

127.9 (d), 129.2 (d), 134.0 (d), 138.2 (d).

3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-on 116

- a) 2,2 g (22 mmol) 22 wurden in 15 ml absol. Acetonitril gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß (Stickstoff) mit 1,87 g (20 mmol) Dimethylmethylen-imminiumchlorid und einigen Tropfen Acetylchlorid versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und der Niederschlag unter N₂-Begasung abgesaugt und sofort bei 100 °C/12 Torr getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 218 °C, Ausb. 2,95 g (76,3 %).
- b) Zur Freisetzung der Mannich-base wurde in 25 ml H₂O gelöst und mit 2N Natronlauge unter Eiskühlung versetzt. Die wäßrige Lösung wurde mit Ether extrahiert. Schwachgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung zu 118 umgesetzt werden konnte.



Ber. Mol.-Masse 193.7

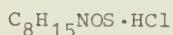
Gef. Mol.-Masse 157 (ms)

IR: 1718

Base: ¹H-NMR (CDCl₃): 2.23 (s, 6H); 2.39-2.94 (m, 5H);
3.41-4.37 (m, 4H).

3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-tetrahydro-4H-thiopyran-4-on 117

- a) Umsetzung analog zu 116 mit 2,55 g (22 mmol) 68.
Farblose Kristalle, Schmp. 145 °C, Ausb. 2,50 g.
- b) Isolierung der Mannich-base wie für 116 beschrieben.
Hellgelbes Öl.



Ber. C 45.81 H 7.69 N 6.68 Mol.-Masse 209.7

Gef. C 45.86 H 7.66 N 6.66 Mol.-Masse 173 (ms)

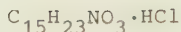
IR 1718

Base: 1H -NMR ($CDCl_3$): 2.20 (s, 6H); 2.51-3.77 (m, 9H).

3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-ol 118

1,57 g (10 mmol) der Mannich-base 116b wurden nach Vorschrift D mit 3-Methoxy-phenylmagnesiumbromid (aus 4,7 g (25 mmol) Brombenzol und Magnesium) umgesetzt.

Die organische Phase wurde zur Reinigung des Produkts mit 2N H_2SO_4 extrahiert, diese dann unter Eiskühlung mit verd. Natronlauge neutralisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde getrocknet und eingedampft. Gelbes Öl, das zur pharmakologischen Testung nach Vorschrift C zum Hydrochlorid umgesetzt wurde. Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C, Ausb. 2,4 g (35,5 %).



Ber. C 59.89 H 7.71 N 4.67

Mol.-Masse 301.8

Gef. C 59.78 H 7.86 N 4.53

Mol.-Masse 265 (ms)

IR: 3390

Base: ^1H -NMR (CDCl_3): 1.60-2.47 (m, 5H); 2.10 (s, 6H);

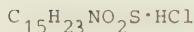
3.40-4.51 (m, 4H); 3.85 (s, 3H); 6.70-

7.62 (m, 4H).

3-(N,N-Dimethylaminomethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-tetrahydro-
-4H-thiopyran-4-ol 119

Umsetzung analog zu 118 mit 1,73 g (10 mmol) 117b. Gelbes Öl, Ausb. 1,3 g (46,2 %).

Zur pharmakologischen Testung wurde das Hydrochlorid nach Vorschrift C hergestellt. Farblose Kristalle, Schmp. 178-180 °C.



Ber. C 56.68 H 7.61 N 4.41 S: 10.09 Mol.-Masse 317.8

Gef. C 56.72 H 7.73 N 4.23 S: 10.19 Mol.-Masse 281 (ms)

IR: 3390

Base: ^1H -NMR (CDCl_3): 1.50-2.53 (m, 5H); 2.08 (s, 6H); 2.53-

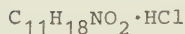
3.59 (m, 4H); 3.81 (s, 3H); 5.80

(br.s, 1H, H/D-Austausch); 6.63-7.45

(m, 4H).

3-(Piperidinomethyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-on 120

- a) 4,5 g (45 mmol) 22, 3,65 g (30 mmol) Piperidin-hydrochlorid und 900 mg Paraformaldehyd wurden in 20 ml Eisessig suspendiert und auf 95 °C Innentemperatur gebracht. Nachdem eine klare Lösung entstanden war, wurde auf ca. 60 °C abgekühlt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in 15 ml Aceton 15 min. unter Rückfluß erhitzt, abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und i. Vak. bei 50 °C getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 207 °C, Ausb. 2,59 g (73 %).
- b) Zur Überführung in die freie Base wurde in 20 ml H₂O gelöst, mit Ether überschichtet und unter Eiskühlung mit 2N NaOH alkalisiert (pH 12). Die org. Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand konnte ohne weitere Reinigung zu 121 umgesetzt werden.



Ber. C 56.53 H 8.63 N 5.99 Mol.-Masse 232.7

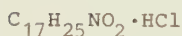
Gef. C 56.55 H 8.42 N 6.17 Mol.-Masse 196 (ms)

IR: 1718

Base: ¹H-NMR (CDCl₃): 1.20-1.86 (m, 6H); 2.08-3.07 (m, 9H);
3.39-4.44 (m, 4H).

4-Phenyl-3-(Piperidinomethyl)-tetrahydro-4H-pyran-4-ol 121

1,97 g (10 mmol) der Base 120 wurden nach Vorschrift D mit Phenylmagnesiumbromid (aus 1,7 g (11 mmol) Brombenzol und Magnesium) umgesetzt. Zur Reinigung wurde nach der Hydrolyse mit Ammoniumchlorid die org. Phase mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die wäßrige Phase dann mit 2N NaOH unter Eiskühlung alkalisiert und mit Ether extrahiert. Gelbliches Öl, Ausb. 1,55 g (52 %). Hydrochlorid nach Vorschrift C, Schmp. 226-228 °C.



Ber. C 63.82 H 7.96 N 4.10 Mol.-Masse 321.6

Gef. C 63.62 H 8.04 N 4.27 Mol.-Masse 285 (ms)

IR: 3400

Base: ^1H -NMR (CDCl_3): 1.11-1.85 (m, 6H); 1.87-2.72 (m, 9H);
3.54-4.43 (m, 4H); 3.86 (s, 3H); 6.77-
7.55 (m, 4H).

1-Phenyl-1-(4-nitrophenoxy)-cyclohexan 123a

- a) 1,1 g (46 mmol) NaH (in öliger Suspension) wurden unter Stickstoff in 20 ml abs. Dimethylformamid suspendiert. Bei Raumtemp. tropfte man 4 g (23 mmol) 1-Phenylcyclohexanol, in 20 ml DMF gelöst, zu. Es wurde 2 h bei 40 °C erwärmt und anschließend bei gleicher Temperatur 4,0 g (28 mmol) 4-Nitrofluorbenzol, in 10 ml DMF, zugetropft. Nach weiteren 2 h bei 40 °C wurde in Eiswasser gegos-

sen und 16 h stehengelassen. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt und 2 mal in EtOH umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 90 °C, Ausb. 5,13 g (73 %).



Ber. C 72.71 H 6.44 N 4.71 Mol.-Masse 297.4

Gef. C 72.64 H 6.44 N 4.77 Mol.-Masse 159

IR: 1520, 1335

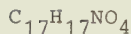
1H -NMR ($CDCl_3$): 1.69-2.20 (m, 8H); 2.20-2.63 (m, 2H);
6.77 (d, 2H, 9 Hz); 7.48 (s, 5H); 8.05
(d, 2H, 9 Hz).

b) Die ethanolische Mutterlauge wurde auf 1/5 eingeeengt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt: 1,8 g N,N-Dimethylamino-4-Nitrobenzol, Gelbe Kristalle, Schmp. 163 °C, $C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2).

4-Phenyl-4-(4-nitrophenoxy)-tetrahydro-4H-pyran 123b

Umsetzung von 4 g (23 mmol) 46a nach Vorschrift 123a.

Farblose Kristalle, Schmp. 141 °C, Ausb. 4,86 g (73 %).



Ber. C 68.22 H 5.73 N 4.68 Mol.-Masse 299.3

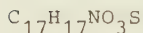
Gef. C 68.25 H 5.64 N 4.73 Mol.-Masse 161 (ms)

IR: 1515, 1350

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.30 (t, 4H, 5 Hz); 3.93 (t, 4H, 5 Hz); 6.80
(d, 2H, 10 Hz); 7.51 (s, 5H); 8.12 (d, 2H, 10 Hz).

4-Phenyl-4-(4-nitrophenoxy)-tetrahydro-4H-thiopyran 123c

4,46 g (23 mmol) 122 wurden analog zu 123a umgesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 167 °C, Ausb. 4,92 g (68 %).



Ber. C 64.74 H 5.43 N 4.44 S: 10.17 Mol.-Masse 315.4

Gef. C 64.74 H 5.38 N 4.49 S: 9.82 Mol.-Masse 315 (ms)

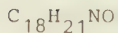
IR: 1510, 1340

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.0-3.48 (m, 8H); 6.64 (d, 2H, 9 Hz);

7.34 (s, 5H); 7.94 (d, 2H, 9 Hz).

1-(4-Aminophenoxy)-1-phenyl-cyclohexan 124a

1,0 g (5 mmol) 123a wurden in 20 ml Aceton/EtOH (2:8) gelöst und mit 100 mg Palladium/Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Es wurde 3 h bei Raumtemperatur/1 atm hydriert, vom Katalysator abgetrennt und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in wenig Diisopropylether umkristallisiert. Hellbraune Kristalle, Schmp. 75 °C, Ausb. 388 mg (48 %).



Ber. C 81.17 H 7.57 N 5.26 Mol.-Masse 267.4

Gef. C 80.91 H 7.91 N 5.17 Mol.-Masse 267 (ms)

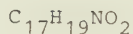
IR: 3405, 3320

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40-2.41 (m, 10H); 2.83 (br.s, 2H, H/D-Tausch);

6.46 (s, 4H); 7.18-7.62 (m, 5H).

4-(4-Aminophenoxy)-4-phenyl-tetrahydro-4H-pyran 124b

550 mg (1,8 mmol) 123b wurden in 20 ml Dioxan gelöst, und mit 55 mg Palladium/Aktivkohle-Katalysator (10 proz.) versetzt. Es wurde 80 min. bei Raumtemperatur/1 atm hydriert, vom Katalysator abgetrennt und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nach 24 h. Hellbraune Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 107 °C, Ausb. 213 mg (43 %).



Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20

Mol.-Masse 269.3

Gef. C 75.77 H 7.18 N 5.19

Mol.-Masse 269 (ms)

IR: 3350, 3220

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.0-2.41 (m, 4H); 3.25 (br.s, 2H, H/D-Tausch);
3.71-4.03 (m, 4H); 6.48 (s, 4H); 7.49 (s, 5H).

b) Isolierung von p-Aminophenol:

Ansatz wie für 124b beschrieben; Hydrierzeit 2 1/2 h bei 35 °C. Hellbraune Kristalle, die sich an der Luft langsam dunkelbraun färben (EtAc/EtOH). Schmp. 181-185 °C (Zersetzung) (Lit.: 186 °C (Z)).



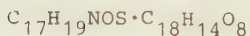
IR: 3310, 3260, 1620, 14 90

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.40 (s, 2H, H/D-Tausch); 6.65 (s, 4H).

4-(4-Aminophenoxy)-4-phenyl-tetrahydro-4H-thiopyran 124c

750 mg (2,4 mmol) 123c wurden in 30 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 75 mg Palladium/Aktivkohle (10 proz.) wurde 24 h bei 35 °C hydriert. Nach Abfiltrieren und Einengen des Filtrats blieb ein braunes Öl, das mit wenig EtOH 15 min unter Rückfluß erhitzt wurde. Beim Abkühlen fielen gelbe Kristalle aus, die abfiltriert wurden. Das Filtrat lieferte nach Einengen des Lösungsmittels ein gelbes Öl. Ausb. 313 mg (46,2 %).

Zur Reinigung und zur pharmakologischen Testung wurde das Dibenzoyl-tartrat-Salz hergestellt: 300 mg wurden in wenig EtOH gelöst und mit 395 mg Dibenzoyl-weinsäure versetzt. Es wurde 20 min unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fielen gelblich-weiße Kristalle aus. Schmp. 142 °C, Ausb. 354 mg (51 %).



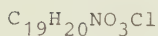
Ber. C 67.22 H 5.64 N 3.02 S 6.90 Mol.-Masse 929,12
Gef. C 67.02 H 5.74 N 3.09 S 6.90 Mol.-Masse 285 (ms)

IR: 3440, 3350

Base: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.03-2.83 (m, 6H); 2.94-3.34 (m, 2H);
3.43 (s, 2H, H/D-Tausch); 6.50 (s, 4H);
7.51 (s, 5H).

N-(4-Phenyl-tetrahydro-4H-pyran-4yloxy-4-phenyl)-
chloracetamid 125

500 mg (1,9 mmol) 124a wurden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 500 mg (2,9 mmol) Chloressigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 20 ml Eiswasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Umkristallisieren in EtOH/Diisopropylether (8:2) lieferte farblose Kristalle. Schmp. 159 °C, Ausb. 240 mg (37,4 %).



Ber. C 66.06 H 5.84 N 4.06 Cl: 10.15 Mol.-Masse 345.5

Gef. C 66.19 H 5.58 N 4.19 Cl: 10.38 Mol.-Masse 345 (ms)

IR: 3280, 1660, 1540

¹H-NMR (CDCl₃): 1.79-2.34 (m, 4H); 3.43-3.92 (m, 4H);

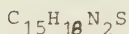
4.10 (s, 2H); 6.60 (d, 2H, 5 Hz); 7.21

(d, 2H, 5 Hz); 7.38 (s, 5H); 8.02 (br.s, 1H).

3,4-Dihydro-2H-β-carbolin-1-spiro-3'-(5,6-dihydro-2H,4H-
thiopyran) 133

2 g (17 mmol) Tryptamin wurden mit 2,9 g (25 mmol) 78 und 1,3 ml Polyphosphorsäureethylester⁹¹⁾ in 10 ml Dioxan gelöst. Es wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei 70 °C gerührt. Dann wurden 100 ml H₂O zugegeben und mit 10 ml konz. HCl angesäuert. Ein braunes Öl setzte sich ab, von dem abdekantiert wurde. Die Lösung wurde mit 2N NaOH bis pH 10 alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trock-

nen und Einrotieren des Lösungsmittels blieb ein braunes Öl, das in 15 ml EtOH heiß gelöst wurde und mit 2,0 g Dibenzoyl-weinsäure in 10 ml EtOH versetzt wurde. Nach dem Abkühlen fielen farblose Kristalle aus. Schmp. 166-167 °C (Äthylmethylketon), Ausb. 720 mg (4,5 %, berechnet für Salz).



Ber. C 69.73 H 7.02 N 10.84 S 12.41 Mol.-Masse 258.4

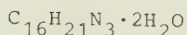
Gef. C 69.80 H 7.27 N 10.43 S 12.36 Mol.-Masse 258 (ms)

IR: 3360, 3260, 3200

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): 1.66-2.20 (m, 4H); 2.30 (s, 1H, H/D-Tausch); 2.53-3.05 (m, 4H); 2.88 (s, 2H); 3.11-3.42 (m, 2H); 6.90-7.56 (m, 4H); 8.40 (br.s, 1H, H/D-Tausch).

3,4-Dihydro-2H- β -carbolin-1-spiro-4'-(1'-methylpiperidin) 134

Ansatz mit 2,8 g (25 mmol) N-Methylpiperidon analog zu 133. Nach dem Ansäuern mit konz. HCl wurde Aceton zugegeben bis zur klaren, dunkelbraunen Lösung; mit 2N NaOH auf pH 10 eingestellt und mit Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand mit MeOH ausgewaschen und getrocknet. Gelbbraune Kristalle, Schmp. 196-198 °C, Ausb. 925 mg (22 %).



Ber. C 70.30 H 8.48 N 15.37

Mol.-Masse 255,4

Gef. C 70.57 H 8.38 N 15.28

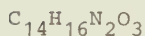
Mol.-Masse 255 (ms)

IR: 3350, 3250, 3200

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-2.83 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 3.83-3.59 (m, 10H); 3.0 (s, 1H, H/D-Tausch); 4.15 (s, 4H, H/D-Tausch = Kristallwasser) 6.84-7.72 (m, 4H); 13.98 (br.s, 1H, H/D-Tausch).

3-Benzyl-8-oxa-1,3-diaza-spiro[4,5]decan-2,4-dion 137a

340 mg (2 mmol) 136a wurden mit 80 mg Na_2CO_3 vermischt, in 20 ml DMF gelöst und 365 mg (2,25 mmol) Benzylchlorid zugegeben. Es wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt und bei Raumtemperatur über Nacht weitergerührt. Nach Zugabe von 25 ml H_2O bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt wurde. Farblose Kristalle. Schmp. 127 °C, Ausb. 305 mg (59 %).



Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76

Mol.-Masse 260.3

Gef. C 64.67 H 6.23 N 10.72

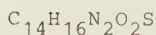
Mol.-Masse 260 (ms)

IR: 3210, 3095, 1770, 1750, 1700

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.32-1.75 (m, 2H); 1.85-2.45 (m, 2H); 3.43-4.30 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 7.42 (s, 5H); 8.17 (s, 1H, H/D-Tausch).

3-Benzyl-8-thia-1,3-diaza-spiro[4,5]decan-2,4-dion 137b

Umsetzung von 370 mg (2 mmol) 136b nach Vorschrift 137a.
Schmp. 154 °C. Ausb. 350 mg (63 %).



Ber. C 60.85 H 5.84 N 10.14 S 11.60 Mol.-Masse 276.4

Gef. C 60.93 H 5.89 H 10.14 S 11.54 Mol.-Ma-se 276 (ms)

IR 3210, 3100, 1770, 1715

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.55-2.45 (m, 4H); 2.50-2.95 (m, 4H);
4.67 (s, 2H); 7.37 (s, 5H); 8.08 (s, 1H,
H/D-Tausch).

9-Oxa-1,3-diaza-spiro[4,5]decan-2,4-dion 138a

2 g (20 mmol) 58, 2,6 g (40 mmol) KCN und 6,8 g (80 mmol)
Ammoniumcarbonat wurden 3 h in 20 ml 50 proz. EtOH 3 h rück-
fließend erhitzt. Nach dem Abkühlen bildete sich ein kristal-
liner Niederschlag, der abgesaugt wurde.

Farblose Nadeln, Schmp. 221 °C , Ausb. 1,43 g (42 %).



Ber. C 49.41 H 5.92 N 16.46 Mol.-Masse 170.1

Gef. C 49.73 H 5.83 N 16.23 Mol.-Masse 170 (ms)

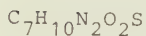
IR: 3300, 3190, 3060, 1770, 1720

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.38-2.13 (m, 4H); 3.04-4.00 (m, 2H);
3.54 (s, 2H); 8.46 (br.s, 1H, H/D-Tausch).

9-Thia-1,3-diaza-spiro[4,5]decan-2,4-dion 138b

Umsetzung wie 137b mit 2,32 (20 mmol) 78.

Farblose Nadeln, Schmp. 220 °C, Ausb. 1,47 g (39,4 %).



Ber. C 45.15 H 5.41 N 15.04 Mol.-Masse 186.2

Gef. C 45.27 H 5.48 N 14.84 Mol.-Masse 186 (ms)

IR: 3005, 3190, 3060, 1770, 1720

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , d_6 -DMSO): 1.50-2.2 (m, 4H); 2.40 (d, 1H, 12 Hz);
2.4-2.75 (m, 2H); 3.0 (d, 1H, 12 Hz);
8.43 (br.s, 1H, H/D-Tausch).

7-Benzyl-9-thia-1,3-diaza-spiro[4,5]decan-2,4-dion 139b

Umsetzung mit 240 mg (2 mmol) 138b nach Vorschrift 137a.

Schmp. 172 °C, Ausb. 305 mg (85,5 %).



Ber. C 60.85 H 5.84 N 10.14 S 11.60 Mol.-Masse 276.4

Gef. C 60.92 H 5.78 N 10.00 S 11.56 Mol.-Masse 276 (ms)

IR 3220, 3090, 1770, 1710

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.55-2.32 (m, 4H); 2.52 (d, 1H, 14 Hz);
2.34-2.80 (m, 2H); 3.18 (d, 1H, 14 Hz);
4.58 (s, 2H); 6.78 (br.s, 1H); 7.32 (s, 5H).

Pharmakologische Methodik

Sämtliche Versuche wurden mit Mäusen der Firma MUS-Rattus GmbH, Brunnthal (Gewicht 20 - 30 g) sowie die Versuche auf lokalanästhetische Wirkung mit Hartley-Meerschweinchen der Firma Charles River Wiga, Sulzfeld (Gewicht 200 - 300 g) durchgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte subcutan (Hydrochloride, als Lösung, Lösungsmittel: 0,9 proz. NaCl-Lösung, bzw. Basen in wässriger Suspension: 0,5 % Traganth/0,9 %ige NaCl-Lösung).

Die Tiere erhielten bis zum Versuchsbeginn Standardfutter Altromin-R und Wasser ad libitum.

1. Verhaltensuntersuchung an Mäusen¹³⁴⁾

Männliche und weibliche Mäuse wurden nach s.c. Gabe der Versuchspräparate in Zeitabständen beobachtet und nach bestimmten Verhaltensparametern beurteilt.

Zur Beurteilung der Testverbindungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

- S (= Sedierung) zentrale Depression, meist vorwiegend sedierende Wirkung, evtl. begleitet von Muskelrelaxierung
- MI (= Motorische Inkoordination) zentrale Depression mit vorwiegend Störungen der motorischen Funktionen wie Ataxie und anomalem Gang.
- ZE (= Zentrale Erregung) gesteigerte Erregbarkeit mit Schreckhaftigkeit, evtl. Straub-Phänomen.
- Bei starker ZE Auftreten von Krämpfen.

2. Beeinflussung der Spontanmotilität

Untersucht wurde im Lichtschrankenkäfig, Versuchsanordnung nach Dews¹³⁶⁾. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte unmittelbar vor Versuchsbeginn. Die Bewegung der Mäuse (σ^7) wurde sodann in 5er Gruppen 2 h lang, alle 30 min, durch einen Impulszähler registriert. Der Kontrollversuch mit denselben Tieren - sie erhielten die entsprechende Menge des jeweiligen Lösungs- oder Suspensionsmittels - war 24 h zuvor durchgeführt worden. Die Wirkung ergab sich aus Quotient der Impulse aus Prüfsubstanz und Kontrollversuch. Nach dieser Definition bedeutet ein Wirkungsquotient (WQ) < 1 eine Sedierung, ein WQ = 1 keine Wirkung und ein WQ > 1 eine Excitation.

3. Analgetische Wirkung

a) Writhing-Test¹⁴¹⁾

Jeweils 5 - 6 Tieren pro Dosis wurden die Testsubstanzen s.c. in 0,9 %iger NaCl-Lösung bzw. als Traganth suspension appliziert - Volumen stets 10 ml/kg - jeweils 15 min vor i.p. Injektion einer 0,6 %igen wässrigen Essigsäurelösung verabreicht. Die Mäuse wurden in Einzelkäfige gesetzt und die Anzahl der Streckvorgänge wurde im Zeitraum von 5 - 20 min nach d. Essigsäure-Injektion numerisch erfaßt. In Vorversuchen war festgestellt worden, daß 15 - 20 min nach Applikation der Prüfsubstanzen bereits deren Wirkungsoptimum erreicht wurde.

Aus der prozentualen Abnahme der Streckreaktionen bei den Substanzgruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (sie erhielten anstelle der Prüfsubstanz das jeweilige Lösungsmittel bzw. eine Suspension) wurden die ED_{50} -Werte (Abnahme der Streckvorgänge auf 50 % der Kontrollgruppe) graphisch unter Verwendung von Wahrscheinlichkeitspapier ermittelt.

b) HOT-PLATE-TEST¹⁴²⁾

Jeweils 10 Mäuse bildeten eine Versuchsgruppe. Die Tiere wurden nacheinander auf eine konstant bei 56 °C gehaltene Kupferplatte gesetzt und die Zeit bis zum Einsetzen der Schmerzreaktion (Pfotenschlecken, Aufsetzen auf die Hinterpfoten oder Springen) 15, 10 und 5 min vor Versuchsbeginn gemessen. Mäuse, deren Reaktionszeit mehr als 8 sec betrug, waren zuvor aussortiert worden. Anschließend wurden die Prüfsubstanzen s.c. oder p.o. verabreicht und die Reaktionszeiten nach 15, 30, 45, 60 und 90 min erneut bestimmt - betrug die Reaktionszeit einmal 30 sec oder 3mal das Dreifache der gemittelten Ausgangsreaktionszeiten, so wurde die Reaktion als positiv (analgetische Wirkung) bewertet.

4. Naloxonantagonismus

Gruppen von je 7 weiblichen Mäusen pro Dosis erhielten 15 min vor s.c. Gabe der Prüfsubstanzen 20 mg Naloxon s.c. appliziert. Die Tiere wurden anschließend nach der Writhing-Methode (S. 207) auf Analgesie getestet.

5. Prüfung auf Infiltrationsanaesthesie^{143, 144)}

Die Testung auf lokalanästhetische Wirkung erfolgte an der Hautquaddel des Meerschweinchens (♀) mit einem Gewicht von 200 - 300 g.

Je Präparat und Konzentration wurden 3 Tiere verwendet, bei denen jeweils rechts bzw. links der Wirbelsäule im Wechsel eine Quaddel mit Procain bzw. dem Versuchspräparat gesetzt wurde.

Injiziert wurden mit einer Tuberkulinspritze intracutan 0,2 ml in physiologischer Kochsalzlösung. Das Zentrum der entstandenen Quaddel wurde mit Tusche eingerahmt. Die Prüfung auf Anästhesie wurde 5 min später zum 1. Mal, dann alle weiteren 5 min vorgenommen. Dabei wurde der Reflex mit einer stumpfen Nadel geprüft. Als Vergleichssubstanz diente Procainhydrochlorid.

6. Beeinflussung der Barbituratnarkose

Randomisierten Mäusen (♀) wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren die Substanzen subcutan appliziert. Nach 15 min wurden 100 mg/kg Hexobarbital-Na i.p. verabreicht. An Stelle der Untersuchungssubstanz wurde der Gruppe von Kontrolltieren die entsprechende Menge des Lösungsmittels der Substanzen injiziert. Ca. 5 min nach der Evipam^R-Injektion ließen sich die Tiere auf den Rücken legen. Gemessen wurde für jedes Tier die Zeit in Minuten vom Beginn dieser Rückenlage bis zu dem Zeitpunkt, an dem es selbst wieder Seiten- oder Bauchlage

nahm. Die Ergebnisse wurden mit dem Mann-Whitney-Test¹⁴⁵⁾ auf Signifikanz geprüft.

7. Reserpinumkehrtest^{146,147)}

Männlichen Mäusen in Gruppen zu je 10 Tieren wurde die Testsubstanz s.c. appliziert.

15 min später wurde den Versuchstieren 40 mg/kg Tetrabenazin (gelöst in 5 %iger wässriger Ascorbinsäurelösung) i.p. gegeben. 30 min nach der Tetrabenazingabe wurden die Mäuse 10mal innerhalb 1h je 60 sec lang an die Mitte eines senkrecht aufgestellten Stabes gesetzt (Länge 90 cm, Durchmesser 1,5 cm, umwickelt mit 0,2 cm starker Schnur). Diejenigen Tiere, die sich während dieser Zeit bewegungslos verhielten, wurden als kataleptisch bezeichnet. Vergleichssubstanz war das Anti-kataleptikum Desipramin (25 mg/kg i.p.).

8. Opiatrezeptor-Bindungstest

nach Pert und Snyder¹³⁷⁾, modifiziert nach Arens, Borbe, Ulrich u. Stöckigt¹³⁸⁾

Männliche Wistar-Ratten (150 - 200 g, 7 Wochen alt) wurden dekapitiert und die Hirne schnell herauspräpariert.

Je 1 Hirn (ca. 1,5 g) wurde mit 5 ml eiskaltem Tris-HCl-Puffer (50 mM, pH 7.4 bei 25 °C) mit einem Ultra-Turrax für 30 sec homogenisiert. Das Homogenat wurde 10 min bei 18.000 rpm abzentrifugiert, der Überstand wurde verworfen,

das Sediment wurde in 5 ml eiskaltem Puffer resuspendiert und anschließend mit Puffer bis auf 200 ml verdünnt. Das gewonnene Membranhomogenat (MH) wurde in den Bindungstest eingesetzt.

Im Bindungstest wurden 1-2 ml MH mit 50 μ l Ligand (^3H -Naloxon, 30.000 - 40.000 cpm) und 50 μ l des entsprechenden Verdrängers bei 37 °C für 15 min inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Proben 5 min im Eisbad gekühlt und anschließend über Glasfaserfilter filtriert. Die Filter wurden in Zählgefäße übertragen, je 5 ml Rotiszint zugegeben und vor der Messung auf einem Plattenschüttler 30 sec kräftig geschüttelt. Die Radioaktivität wurde in einem Zerfallszähler gemessen (cpm). Die spezifische Bindung wurde durch Subtrahieren der unspezifischen Bindung (Bindung bei 3×10^{-4} M unmarkiertem Naloxon im Ansatz) von der Gesamtbindung errechnet.

Pipettierschema zur Aufnahme einer Standardkurve bzw. zum Substanzscreening

1. Verdrängung von ^3H -Naloxon aus der spezifischen Bindung am Opiatrezeptor durch unmarkiertes Naloxon in verschiedenen Konzentrationen

Proben Nr.

1-3	Gesamtbindung	1 ml MH
		50 µl Ligand (^3H -Naloxon)
		50 µl <u>Puffer</u> (Aqua bidestillat)
4-6	Blindwert (Blank)	1 ml MH
		50 µl Ligand
		50 µl 3×10^{-4} M unmarkierte Naloxon-lösung
7-9		1 ml MH
		50 µl Ligand
	10^{-9} M	50 µl unmarkierte Naloxon-lsg
10-12	3×10^{-9} M	"
13-15	10^{-8} M	"
16-18	3×10^{-8} M	"
19-21	10^{-7} M	"
22-24	3×10^{-7} M	"

2. Beim Substanzscreening wurden anstelle der 6 Konzentrationen des unmarkierten Naloxons für jede Substanz 2 Konzentrationen (5×10^{-8} und 5×10^{-6} M Δ Probennummern 7-24) eingesetzt.

Pro Test wurde eine Dreifachbestimmung angesetzt.
Jeder Test wurde dreifach durchgeführt.
3. Ermittlung der IC_{50} -Werte durch Verdrängung von spezifisch-gebundenem 3H -Naloxon und Untersuchung der Beeinflussung der IC_{50} -Werte durch NaCl

Bei jeder Probe wurde 1,5 ml Membranhomogenat eingesetzt.
Als Ligand diente 50 μ l 3H -Naloxon (40.000 cpm).

Zur Ermittlung der IC_{50} -Werte wurden Verdünnungsreihen der Substanzen hergestellt (10^{-3} bis 10^{-7} M) und wie beschrieben mit dem Ligand inkubiert. Die IC_{50} -Werte wurden graphisch ermittelt. Sie können als Maß für die Affinität des Liganden zum Rezeptor dienen.

Zur Ermittlung des Natriumshifts wurden Inkubationsansätze sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von 120 mmol (50 μ l) NaCl durchgeführt.

Literaturverzeichnis

- 1) F.W. Sertürner, Trommsdorff's J. Pharmazie 14, 46 (1806)
zit. nach H. Coenen, Arch. Pharm. 287, 165 (1954)
- 2) J.H. Gulland u. R. Robinson, J. Chem. Soc. (London),
123, 980 (1923)
- 3) C. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. 452, 211 (1927)
- 4) O. Eisleb, Med. u. Chem. 4, 213 (1942)
DRP. 679 281 vom 8.8.1937
- 5) O. Schaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol.
Pharmakol. 196, 109 (1940)
- 6) O. Schaumann, Pharmazie 4, 364 (1949)
- 7) C.B. Pert u. S.H. Snyder, Science 179, 1011 (1973)
- 8) A. Goldstein, L.J. Cowny, B.K.Pal, Proc. Natl. Acad.
Sci. (USA) 68, 1942 (1971)
- 9) E.J. Simon, J.M. Miller, J. Edelman, Proc. Natl. Acad.
Sci. (USA) 70, 1947 (1973)
- 10) M.J. Kubar, C.B. Pert, S.H. Snyder, Nature 245, 447
(1974)

- 11) S.H. Snyder, Nature 257, 185 (1975)
- 12) J. Hughes, H.W. Kosterlitz, Nature 258, 577 (1975)
J. Hughes, Brain research 88, 295 (1975)
- 13) T.W. Smith, J. Hughes, H.W. Kosterlitz, R.P. Sosa in:
Opiats and Endogenous Opiod Peptids, S. 52-62, North
Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1976
- 14) R. Guillemin, N. Ling, C.R. Burgus, Acad. Sci. Ser. D.
282, 783 (1976)
- 15) Review: S.H. Snyder, J. Clin. Psychiatry 43, 9 (1982)
- 16) F. Bloom, D. Segal, N. Ling, R. Guillemin, Science 194,
632 (1976)
- 17) F. Jaquet, N. Marks, Science 194, 330 (1976)
- 18) A. Herz, J. Neural. Transm. (Suppl.) 18, 227 (1983)
- 19) A. Grossman u. V. Clement-Jones, Clin. Endocrinol. Metab.
12, 31 (1983)
- 20) J.A. Gilbert u. E. Richelson, Mol. Cell. Biochem. 55,
83 (1983)
- 21a) C.B. Pert et al., Proc. Acad. Sci. (USA) 78(9), 5881-
5885 (1981)

- 21b) I.T. Davie, K.B. Slawson u. R.A.P. Burt, *Anaesthesia* 61, 1002 (1982)
- c) L. Versichelen, P. Bilsbach, G. Rolly, M. Merlo u. L. Joubert, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 20, 236 (1982)
- 22) S.W. Tam, *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 80, 6703 (1983)
- 23) J. Grewel, W. Sadee, *Science* 222, 1198 (1983)
- 24) Raj K. Razdan, *Natural Products and Drug Development, Alfred Benzon Symposium 20, Copenhagen 1984*, S. 486
- 25a) A. Shani, R. Mechoulam, *Tetrahedron* 27, 601 (1971)
- b) Y. Shoyaina, S. Morimoto, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* 29, 3720 (1981)
- 26) V. Christensen, *Natural Products and Drug Development, Alfred Benzon Symposium 20, Copenhagen 1984*, S. 525
- 26a) W.L. Bencze, *Medizin in unserer Zeit* (1977), Nr. 6, 173
- 27a) Brylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 33, 467-478 (1925)
- b) *ibid.*, 35, 139-154 (1926)
- 28) A. Kötze u. P. Merkel, *J. Prakt. Chemie* 113, 49 (1926)

- 29) V.H. Maddox, E.F. Godefroi, R.F. Parcell, J. Med. Chem. 8, 230-235 (1965)
- 30) Z. Welfart, C.R. Acad. Sci. Fr. 250, 1870-1872 (1960)
- 31) G. Chauviere, B. Tchoubar, Z. Welfart, Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 1428
- 32) J. Yoshimura et al., J. Am. Chem. Soc. 86, 3858 (1964)
- 33) J.J. Ritter u. J. Kalish, J. Am. Chem. Soc. 70, 4048 (1948)
- 34) R. Jacquier u. H. Cristol, Bull. Soc. Chim. Fr. 1954, 556
- 35) *ibid.*, 1957, 596-600
- 36) *ibid.*, 1961, 2313-2318

ibid., 1961, 2319-2324
- 37) R. Riemenschneider, J. Am. Chem. Soc. 78, 844-847 (1956)
- 38) R. Kursanov, C.A. 1, 2093 (1907)
- 39) R. Adams, Org. React., John Wiley III, 308 u. 338 (1947)
- 40) S.N. Egl u. J. Sherk, J. Am. Chem. Soc. 75, 354-357 (1953)

- 41) G. Saunders u. B. Wave, *ibid.*, 80(11), 3328-3332 (1958)
- 42) P. Geneste, P. Herrman, J.K. Kamenka, A. Pons, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975(7-8), 1619-1626
- 43) D. Balderman u. A. Kalir, *Synthesis* 1, 24-26 (1978)
- 44) R. Cornubert, R. Delmas, S. Monteil, J. Viriot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1950, 36
- 45) *ibid.*, 1933, 565
und: R. Mozingo u. G. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 669 (1938)
- 46) E. Sorkin, W. Krähenbühl, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* 31, 65 (1948)
- 47) E. Hanschke, *Chem. B.* 88, 1053 (1953)
und: M.J. Faberov et al., *Doklady Acad. Nauk SSSR*, 99, 793, 1954
und: J.N. Nazarov, *Chem. Abstr.* 42, 7736a (1948)
- 48) G.R. Owens u. C.B. Reese, *J. Chem. Soc. (C)* 1970, 2401
- 49) R. Arentzen, Y.T. Yan Kui, C.B. Reese, *Synthesis* 1975, 509
- 50) G. Baddeley, H. Taylor, W. Pickel, *J. Chem. Soc.* 1953, 124

- 51) R. Ogura et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 1637 (1984)
- 51a) W. Borsche, K. Thiele, Ber. 56B, 2012 (1923)
- 52a) K. Alder, F.H. Flock, U.W. Zimmermann, Chem. Ber. 94,
1860 (1961)
- b) G. Bakassian, F. Chizat, P. Sinon, G. Descolen, Bull.
Soc. Chim. Fr. 1969, 621
- 53) J. Gore u. F. Giques, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 3521
- 54) Dissertation K. Th. Wanner, München 1983
- 55) D.S. Tarbell u. J. R. Hazen, J. Am. Chem. Soc. 91,
7657 (1969)
- 56a) J.B. Lambert, J.E. Goldstein, J. Am. Chem. Soc. 99, 5689
(1977)
- b) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, 122
- 57a) M. Mousseron, J.M. Beniere, P. Geneste, J.M. Kamenka,
Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 2803
- b) M. Mousseron, J.M. Kamenka, M.R. Darvich, Bull. Soc.
Chim. Fr. 1970, 208

- 58) K.H. Bell, P.S. Porthoghese, J. Med. Chem. 16, 589
(1973)
- 59) M. Mousseron et al., Europ. J. Med. Chem. 1966, 284
- 60a) G.M. Bennet, L.V. Scorah, J. Chem. Soc. 194, 1927
- b) E.A. Fehnel, M. Carmack, J. Chem. Soc. 1813, 1948
- 61) L.L. Gersbein, C.D. Hurt, J. Chem. Soc. 69, 241 (1947)
- 62) P.Y. Johnson, G.A. Berchthold, J. Org. Chem. 35, 584 (1970)
- 63) J.H. Block, D.H. Smith, C. Djerani, J. Org. Chem. 39,
279 (1974)
- 64) K. Sato, S. Inoue, K. Kondo, J. Org. Chem. 36, 2077
(1971)
- 65) B. Hermans et al., J. Med. Chem. 8, 851 (1965)
- 67) K. Thomae, Brit. Pat. 105 2302, Chem. Abstr. 66,
75910 (1967)
- 68) G. Ohnacker, E. Woitum, US. Pat. 331 1624, Chem. Abstr.
68, 87 166 (1968)
- 69) M.A. Iorio, M. Molinari, A. Scotti de Carolis, T. Niglio,
Farmaco, Ed. Sci. 39, 599 (1984)

- 70) H.A. Hageman, Org. React. 7, 198 (1953)
- 71) R.C. Schnur, US 4.226.875, 7.11.1980, Appl. 26.615
vom 2. 4. 1979
- 72) J.J. Salley, R.A. Glennon, J. Heterocycl. Chem. 19,
545 (1982)
- 73) R. Haller u. H. Unholzer, Arch. Pharm. 305, 855 (1972)
- 74) V. Baliah u. G. Mangalam, Indian J. Chem. 16B, 237
(1978)
- 75) P. Arjunan, K.D. Berlin, J. Org. Chem. 46, 3196-3204
(1981)
- 76a) N.S. Zefirov et al., Tetrahedron 30, 2345 (1974)
- b) J. Peters et al., Tetrahedron 30, 633 (1974)
- 77) M. Dobler, J.D. Dunitz, Helv. Chim. Acta 47, 695 (1964)
- 78) M. Kaftory et al., Acta Crystallogr., Sect. B 31, 2917
(1975)
- 79) K. Flick, E. Frankus, E. Friedrichs, Arzneim. Forsch.
28, 107-113 (1978)
- 80) E. Frankus, E. Friedrich, S.M. Kim, G. Osterloh, ibid.,
S. 114

- 81) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)
- 82) U. Brand, H.P. Kley u. H.G. Menge, Arzneim.-Forsch. 32, 874 (1982)
- 83) ibid., 32, 873 (1982)
- 84) K. Eistetter, H.P. Kley, H.G. Menge, H. Schaefer, Eur. Pat. Appl. 23706; U.S. 4 333 942
- 85) F.D. Bellamy, K. Ou, Tetrahedron Letters, 25, 839 (1984)
- 86) R. Bucket et al., Brit. J. Pharmacol. 61, 146 P (1977)
- 87) G. Baddeley u. R. Williamson, J. Chem. Soc. 1956, 4647
- 88) E.J. Reist et al., J. Org. Chem. 25, 1368 (1960)
- 89) G. Fodor, J. Gal, B.A. Phillips, Angew. Chem. 84, 947 (1972)
- 90) W.M. Whaley u. T.R. Govindachari, "Org. Reactions", Vol. VI, R. Adams, Ed., Wiley, N.Y., 1951, p. 151
- 91) Y. Kanakoa, Chem. Pharm. Bull. 13, 1065 (1965)
- 92) B.K. Cassels, N. Carrasco, A. Urzua, J. Org. Chem. 38, 4342 (1973)
- 93) R. Sarges, U.S. Pat. 4.348.526, 7.9.1982; Appl. No. 32051 vom 12.11.1981

- 94) H.T. Bucherer u. W. Steiner, J. prakt. Chem. 140, 291 (1934)
H. Bergs, DRP 56 60 94 (1929) = C.A. 27, 1001 (1933)
- 95a) G.R. Fosker, W. Davies, Ger. Offen 2.215 721; C.A. 78, P, 4239t
- b) W. Rogalski et al., Ger. Offen. 2.126.532; C.A. 78, P, 97641 f.
- 96) M. Johnston, U. Evans, S. Baigel, Br. J. Anaesth. 31, 433-439 (1959)
- 97) R. Petersen, R.C. Stillmann, Phencyclidin Abuse; An Appraisal Natl. Inst. Drug Abuse Research Monograph., Rockville, MD, Vol. 21, pp. 1-7 (1979)
- 98) G. Chen, C.R. Ensor, D. Russel u. B. Bohner, J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 241 (1959)
- 99) G. Chen, J.K. Weston, Anaesth. Analg. 39, 132 (1960)
- 100) F.E. Greifenstein, Anaesth. Analg. 37, 283 (1958)
- 101) K.M. Johnson, U. Evens, S. Baigel, Brit. J. Anaesth. 31, 433 (1959)
- 102) E.F. Domino, Fed. Proc. 24, 268 (1965)
- 103) E.F. Domino, Clin. Pharmacol. Ther. 6, 279-291 (1965)

- 104) S. Luby, Am. J. Psychiat. 61, 119 (1960)
- 105) Slawney et al., Biol. Psychiat. 12, 697
- 106) E.F. Domino, Fed. Proc. 28, 1500 (1969)
- 107) G. Chen, J. Can, Anaesth. Soc. 20, 180 (1973)
- 108) D.C. Perry, Pharm. Chem. News (Menlo Park, CA) 4, 1
(1975)
- 109) R.C. Petersen u. R.C. Stillmann, NIDA Res Monograph,
21, 1-17 (1978)
- 110) R.S. Burns, West. J. Med. 123, 345 (1979)
- 111) H.J. Meltzer, PCP-Historical and Current Perspectives,
von E.F. Domino, NPP Books, Ann Arbor, MI 1981, 207
- 112) G. Henderson, TiPS 1982(6), 248
- 113) K.M. Johnson, NIDA Res. Monograph. 21, 44-52 (1978)
- 114) S. Maayani et al., Biochem. Pharmacol. 23, 1263 (1974)
- 115) H.J. Meltzer u. S.M. Stahl, Shizophrenia Bull. 2,
19-76 (1976)
- 116) H. Weinstein, S. Maayani, S.D. Glick, R.C. Maibach,
wie 97), S. 131

- 117) R.S. Zukin u. S.R. Zukin, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76, 5372 (1979)
- 118) S. Maayani, H. Weinstein, Life Sci. 26, 2011-2022 (1980)
- 119) J.P. Vincent et al., Eur. J. Pharmacol. 68, 73-77 (1980)
- 120) C.B. Pert et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 78, 5881-5885 (1981)
- 121) J.P. Vincent et al., Brain research 152, 176 (1978)
- 122) T.P. Su, Res. Commun. Substance Abuse 1, 85 (1980)
- 123a) J.H. Jaffe u. W.R. Martin in: The Pharmacological Base of Therapeutics, eds, Gilman and Goodman (Mc. Millan, N.Y.) 6th Edition, pp. 494-534
- b) W.R. Martin, J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 517 (1976)
- 124) Y. Itzhak et al., Europ. J. Pharmacol. 73, 229 (1981)
- 125) R.S. Zukin u. S.R. Zukin, Mol. Pharmacol. 20, 246 (1981)
- 126) T.P. Su, J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 387 (1982)
- 127) D. Lin et al., Biomed. Mass. Spectrom. 2, 206 (1975)
- 128) F.I. Carroll et al. und E. J. Cone et al., J. Med. Chem. 24, 1047 (1981)

- 129) L.K. Worry, K. Bieman, Clin. Toxicol. 9, 1583 (1976)
- 130) J.K. Baker, T.L. Little, J. Med. Chem. 28, 46-50 (1985)
- 131) E.C. Cook, Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 42, 2566 (1983)
- 132) A. Kalir, wie 97) S. 31-46
- 133) R.L. McQuinn, E.J. Cone et al., J. Med. Chem. 24, 1429 (1981)
- 134) S. Irwin in: J.H. Nodine, P.E. Siegler (Hrsg.), Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Chicago 1965
- 135) A. Kalir, Y. Itzak, B.A. Weissman, S. Cohen, J. Med. Chem. 24, 496 (1981)
- 136) P.B. Dews, Brit. J. Pharmacol. 8, 46 (1953)
- 137) C.B. Pert und S.H. Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70(8), 2243 (1973)
- 138) H. Arens, H.O. Borbe, B. Ulrich und J. Stöckigt, Planta medica 46, 210-214 (1982)
- 139) C.B. Pert und S.H. Snyder, Molecular Pharmacology 10, 868 (1974)

- 140) H.O. Borbe und U. Wollert, Exp. Eye. Res. 34, 539 (1982)
- 141) R. Koster, N. Anderson, E.J. de Bur, Fed.Proc. 18, 412
(1959)
- 142) P.A. Janssen, A. Jaqueau, J. Pharm. Pharmacol. 9, 381
(1957)
- 143) R. Rohde, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp.
Path. 91, 173 (1921)
- 144) E. Bülbring, I. Wadja, J. Pharmacol. 85, 80 (1945)
- 145) H.B. Mann, D.R. Whitney, Ann. Math. Stat. 18, 50 (1947)
- 146) G. Zetler, K. Mahler, F. Daniel, Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Exp. Path. Pharmacol. 238, 468 (1960)
- 147) *ibid.* 236, 442 (1958)
- 148) G. Osterloh et al., Arzneim. Forsch. 28, 135 (1978)
- 149) S.A. Vartanyan, Izv. Acad. Nauk. Arm. SSR, Khim Nauki
16, 391 (1963)
Chem. Abstr. 60, 11970C (1964)

Lebenslauf

Michael Schmidt	geboren am 15. 5. 1957 in St. Ingbert/ Saar als Sohn des Ingenieurs Rudolf Schmidt und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Müller
Schulbildung	1964 - 1967 Volksschule in Spiesen/ Elversberg, 1967 - 1976 Realgymnasium Neunkirchen
Reifeprüfung	15. 5. 1976
Studium der Pharmazie	Januar 1977 - Oktober 1977 an der Philosoph.-Theolog. Hochschule Passau November 1977 - April 1980 an der Lud- wig-Maximilians-Universität München
2. Staatsexamen	29. April 1980
Auslandsaufenthalt	Studium der Pharmazie an der University of Texas, Austin Mai - August 1980
Praktikum	Dezember 1980 - Februar 1981 in der Rochus-Apotheke Spiesen März 1981 - August 1981 in der Leonrod- Apotheke München
3. Staatsexamen	11. Dezember 1981
Approbation	19. März 1982
Promotion	seit September 1981 unter Anleitung von Prof. Dr. F. Eiden, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

